

日本癌學會及財團法人癌研究會發行

# 癌

“GANN”

THE JAPANESE JOURNAL OF CANCER  
RESEARCH

Founded by K. YAMAGIWA and Continued by M. NAGAYO

Vol. 38 No. 2

April 1944

Published Bi-Monthly By  
THE JAPANESE CANCER ASSOCIATION AND  
THE JAPANESE FOUNDATION FOR CANCER RESEARCH

癌

GANN

## 目 次 CONTENTS

4. MITUO MIWA, KAZUO MORI und SANJI KISHI: Biologische Untersuchungen mittels RaD und E. I. Mitteilung. Über die RaD, E-Aufspeicherung der Tumoren bei den mit RaD, E injizierten tumortragenden Tieren. ....	135
三輪光雄 } RaD 及 E による生物學的實驗. 第1報. 膽腫瘍動物に就て 森和雄 } (要旨).....	145
5. SANJI KISHI: Chemische Untersuchung des heteroplastisch transplantierten Tumors. ....	146
岸三二 異種移植腫瘍の化學的考察(要旨).....	151
6. 大谷 洵 } 扁平上皮細胞癌の組織學的惡性度に就て ..... 金 光 順 煥 }	152
RETU O-TANI and JUNKAN KANEMITU: On the Histological Malignancy of Squamous Cell Cancer. (Abstract).....	173
7. 永田二郎 m-Toluyldiamin長期投與の實驗病理學的研究(發癌性アゾ化合物作用様式の分析) .....	174
JIRO NAGATA: Experimentelle pathologische Untersuchungen über die langdauernde m-Toluyldendiaminverabreichung. (Eine Analyse des Wirkungsmechanismus der kanzerogenen Azoverbindung) (Auszug).....	199
8. 山本つや子 乳癌に於ける二三の統計的觀察 .....	202
TSUYAKO YAMAMOTO: Some Statistical Observations on Mammary Cancer. (Abstract).....	215
9. KENZO KASHIKURA: 3 Fälle von xanthomatöser Geschwulst. ....	217
柏倉健造 黃色腫の三例(要旨).....	225
第2回癌研究會講演會記事	
Proceedings of the 2nd Scientific Conference of the Japanese Foundation for Cancer Research. ....	227

# "GANN"

THE JAPANESE JOURNAL OF CANCER RESEARCH

---

VOLUME 38

APRIL 1944

No. 2

---

**Biologische Untersuchungen mittels RaD und E**  
**I. Mitteilung. Über die RaD, E-Aufspeicherung der Tumoren**  
**bei den mit RaD, E injizierten tumortragenden Tieren\***

Von

**Mituo Miwa, Kazuo Mori und Sanji Kishi**

Aus den Laboratorien der Japan. Gesellschaft für Krebsforschung, Tokio

(TAFEL VII)

(Eingegangen am 15. Oktober, 1943)

Einer der Verff., *Miwa*, hat mit *Yamashita* in 1938 über den zeitlichen Verlauf des Aufspeicherungszustandes von RaD, E sowie deren biologischen Wirkung auf die Organe der mit der genannten Lösung injizierten Ratten berichtet. Es entsteht nun die Frage, wie es bei den behandelten Tieren dabei zur Entwicklung des Tumors kommt. In diesem Sinne haben schon *Keller*, *Hevesy* und *Wagner* über den Aufspeicherungszustand von Blei (RaD), Thorium und Wismut (RaE) untersucht und beim Vergleich des Tumorgewebes mit dem gesunden nicht tumoraffizierten benachbarten Gewebe gefunden, dass im ersteren besonders Wismut reichlich aufgespeichert ist. Auf dieser Basis haben *Herbert* und *Overhof* zur Therapie der malignen Tumoren diese Injektion zur Anwendung gebracht. In diesem Versuche haben die Verff. RaD, E auf Ratten oder Mäusen appliziert, die an mehreren Tumorarten erkrankt sind, und hauptsächlich den Aufspeicherungszustand von RaD, E in den Tumoren untersucht, und dieselben mit den Organen verglichen.

---

\*Dem Unterrichtsministerium sei gedankt für die Gewährung einer Unterstützung zur Anregung wissenschaftlicher Forschung.

### Herstellung der RaD, E-Lösung

2-3 Monate lang aufbewahrte Glastübchen mit Radium-Emanationeinschluss wurden pulverisiert und mit etwa 10 ccm Salzsäure (30%) für einige Zeit erwärmt und gut gerührt, worauf die Lösung abfiltriert wurde. Zum zurückgebliebenen Glaspulver wurde neue Salzsäure zugesetzt und der Prozess wie oben 3-4 mal wiederholt. Dann wurde mit destilliertem Wasser 2-3 mal wiederholt gewaschen. Alle Filtrate wurden gesammelt und auf dem Dampfbad erhitzt, um den grossen Teil von Salzsäure und Wasser bis auf etwa 20 ccm einzuengen. Diese Lösung war klar und stark sauer und wurde in einer Flasche gut verstopft aufbewahrt. Vor jedem Gebrauch wurde der aufbewahrten Lösung die für die Injektion genügende Menge von konzentrierter Natronlauge vorsichtig zugesetzt und bis auf ungefähr pH 5 abgeschwächt. Die so erhaltene Lösung war nach dem Kochsalzgehalt hypertonisch. Der Gehalt an RaD, E der Lösung wurde mit dem Standard mittels der Aktivität der  $\beta$ -Strahlen verglichen und möglichst die gleiche Konzentration erhalten. Je 1 ccm der Lösung enthielt 0.012 mc der RaD, E, die aus etwa 25 mc Emanation stammten. Die Lösung hatte einen geringen Gehalt an Ra F, weil die Zeitdauer des Stehenlassens der Emanationstübchen nur kurz war.

### Versuchstiere

Die folgenden tumorerkranken Ratten und Mäuse wurden zum Experimente gebraucht. 1) Experimentär erzeugte Tumoren. a) Durch Buttergelb (Dimethylaminoazobenzol)-Fütterung von Ratte erzeugtes Hepatom event. granulär zirrhrotisch veränderte Leber. b) Benzpyrenkrebs der Maus. 2) Spontaner Mammakrebs der Maus (dbr-Stamm). 3) Transplantierbare Tumoren. a) *Fujinawa*-Sarkom (Ratte). b) *Bashford*-Karzinom (Maus). c) *Iikubo*-Hepatom (Ratte).

### Ausführung der Versuche

0.01 ccm der RaD, E-Lösung wurde pro g Körpergewicht den tumorerkranken Ratten event. Mäusen subkutan injiziert, und nach 5 Stunden erfolgte die Abtötung der Tiere. Der isolierte Tumor und die verschiedenen Organe wurden sofort nach der Gefriermethode in der Dicke von 100  $\mu$  geschnitten und auf der Glasplatte angeordnet. Daneben wurde ein mit



0.05 ccm Blut aus Herz angefeuchtetes kreisrundes Filtrierpapier (Durchmesser: 16 mm) aufgeklebt, mit welchem der Resorptionszustand der injizierten Lösung erkannt wurde.

Bei subkutaner und intraperitonealer Injektion der RaD, E-Lösung wurde mittels der Vorversuche bestätigt, dass die Menge der radioaktiven Substanzen im Blut ohne merkliche Veränderung für mehrere Stunden fast konstant geblieben war.

Die Injektion wurde eigentlich subkutan ausgeführt, doch wurde noch die intraperitoneale und intravenöse versucht. Die Menge der Injektionslösung und die Zeitdauer direkt nach der Injektion bis zur Abtötung wurden zweckgemäss geändert. Beim Fall der intraperitonealen Injektion waren die Bauchorgane vorher wiederholt mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, um das Verunreinigen der Oberfläche derselben durch die injizierte Lösung zu vermeiden, und bei der subkutanen Injektion des Tieres mit subkutanem Tumor wurde die Injektionsstelle möglichst weit entfernt vom Tumor gewählt.

Die Glasplatte mit den Gewebsschnitten und dem mit Blut durchfeuchteten Filtrierpapier wurde am nächsten Tage nach dem Trocknen mit der photographischen Platte gedeckt und nach 4 Tagen wurde ein Autohistoradiogramm hergestellt. Dabei wurde die Entwicklung der Platte immer unter gleichen Bedingungen ausgeführt.

Die Schwärzung des Radiogramms wurde nach einer vorher hergestellten Skala verglichen, und der Gehalt der radioaktiven Substanzen des Tumors und der Organe wurden nach der Skala numeriert. Die Skala der Schwärzung wurde folgendermassen hergestellt. Die RaD, E-Lösung wurde zuerst in verschiedener Konzentration in geometrischer Progression verdünnt (Tab. 1) und eine bestimmte Menge derselben auf das Filtrierpapier von bestimm-

Tabelle 1.

Beziehung zwischen der Numerierung und der Verdünnung von RaD, E-Lösungen.

Diese Numerierung ist beim Radiogramm mit den Nummern der Schwärzung (der Skala) gleich.

Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Verdünnung	1	2/3	1/2	1/3	1/4	1/6	1/8	1/12	1/16
Nr.	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Verdünnung	1/24	1/32	1/48	1/64	1/96	1/128	1/192	1/256	1/384

nter Grösse gebracht und auf der Glasplatte angeordnet. Nach dem Trocknen wurde die Platte mit einer photographischen Platte, wie oben erwähnt, gedeckt. Bei der Verdünnung der RaD, E-Lösung in geometrischer Progression zur Herstellung der Skala zog man die Tatsache in Betracht, dass beim exponentiellen Zunehmen der Intensität der Lichtquelle das menschliche Auge das arithmetische Zunehmen derselben empfindet.

Da die Menge des Ra F in der Injektionslösung gering und die Dicke der Schnitte ziemlich stark war, wirkten die  $\beta$ -Strahlen des RaE hauptsächlich auf die photographische Platte. Das kurz nach der Abtötung hergestellte Radiogramm zeigte also hauptsächlich den Aufspeicherungszustand des RaE im Gewebe. Nach etwa einem halben Monate wurde dasselbe Präparat noch einmal zur Herstellung des Radiogramms gebracht und dabei der Ablagerungszustand von RaD untersucht.

In gewissen Fällen wurde ein Teil der Tumoren und Organe, die aus dem Gefrierschnitte hergestellt worden waren, mit der Schere fein geschnitten. Der so erhaltene Gewebepulver wurde auf dem Uhrglas in dünner Schicht ausgebreitet und gewogen. Nach dem Trocknen im Exsikkator wurde die Radioaktivität der  $\beta$ -Strahlen vom Gewebe mit dem *Geiger-Müllerschen* Zählrohr gemessen. Die Ergebnisse wurden mit den beim Radiogramm erhaltenen verglichen.

### Ergebnisse und Bemerkungen

#### 1) Subkutane Injektion

Der Aufspeicherungszustand des RaE (Wismut) von den Tumoren und Organen bei der subkutanen Injektion wurde in den Tab. 2 und 4 und in der Abb. 1 gezeigt. In der Tab. 2 wurde das Autohistoradiogramm nach den Nummern der Skala der Schwärzung numeriert und in der letzten Kolumne wurde der einfache arithmetische Mittelwert der Zahlen gezeigt. Da die Nummern der Schwärzung ungefähr den Zahlen des geänderten Vorzeichens der Logarithmen der Menge der radioaktiven Substanzen entsprachen, entsprach auch das arithmetische Mittel der Nummern dem geometrischen Mittel der Menge der radioaktiven Substanzen.

In der Tab. 4 stehen die mit dem *Geiger-Müllerschen* Zählrohr gemessenen Zahlen, die die Menge der radioaktiven Substanz von pro 1g der frischen Gewebe, und zwar bei Blut als 100 berechnet, angeben. Zum Vergleich der aus dem Autohistoradiogramm erhaltenen Zahlen standen in

der letzten Kolumne der Tabelle 4 die nach dem Prinzip der Tabelle 1 bestimmten, und zwar von der aktivsten Niere als 1 ausgehenden Zahlen.

Aus den Tabellen 2 und 4 und Abbildung 1 wurde entnommen, dass bei der subkutanen Injektion von der Niere RaE am stärksten aufgespeichert wird, dann in absteigender Reihenfolge von Leber, Milz und Lunge. Auch im Tumor wird wie bei Milz und Lunge RaE fast in gleichem Grade aufgespeichert. Bei intravenöser Injektion — wird später noch erwähnt werden — war das Bild recht abweichend von dem bei subkutaner Injektion. Demgemäss wurde die subkutane Injektion als Standardmethode in den Hauptversuchen ausgeführt. In den Muskeln war RaE in geringer Menge und im Gehirn noch weniger enthalten.

Die ziemlich gute Übereinstimmung der Zahlen in den letzten Kolumnen beider Tabellen bestätigt, dass die von Verff. angewandte einfache Methode, die Schwärzung des Radiogramms mit der Skala zu vergleichen, in solchen Fällen gute Dienste leistet. Es ist keine Übertreibung zu sagen, dass sich bei biologischen Versuchen, die von grossen individuellen Variationen begleitet sind, diese einfache Methode sogar als besser erwies, als die umständliche Zählermethode.

Die grössere oder geringere Inkonzistenz der Zahlen beider Tabellen sollte auf folgenden Ursachen beruhen: 1) Nur wenige Versuche wurden nach der Zählermethode trotz des Vorhandenseins der individuellen Variationen der Versuchstiere ausgeführt. 2) Die Dicke der Gefrierschnitte war  $100\ \mu$ , die des Blutes betrug dagegen nach der Berechnung ungefähr nur  $25\ \mu$ . 3) Die Aufspeicherung der RaD, E bei Niere prädominierte mehr in der Rinde als im Mark. Bei der Skala-Methode kam nur die Rinde in Frage und nach der Zählermethode wurde die durchschnittliche Aktivität der ganzen Niere gemessen. 4) In gleicher Dicke geschnitten, hatte die Lunge dennoch wegen der Alveolen weniger Inhalt als die Schnitte der anderen Organe aufwiesen.

Der Aufspeicherungszustand von RaD (Blei) war bei subkutaner Injektion (Tab. 3 und Abb. 1) völlig parallel zu RaE. Aber viele Fälle zeigten, dass das einen halben Monat später hergestellte Radiogramm (RaD) eine etwa stärkere Schwärzung als das kurz nach der Abtötung hergestellte (RaE, Abb. 3 u. 4) hatte. In der Lösung sollte eigentlich zwischen RaD und

RaE ein volles Gleichgewicht bestehen,<sup>\*)</sup> doch fand sich RaE ausnahmslos weniger als RaD im Gewebe vor, und wir vermuten, dass die Resorption von RaE zum Kreislauf an der injizierten Stelle entweder schwerer als von RaD vonstatten geht oder dass das RaE trotz der guten Resorption schnell aus den Nieren ausgeschieden wird.

Jedenfalls konnte bei der subkutanen Injektion nicht bemerkt werden, wie einer der Verff. und *Yamashita* beschrieben haben, dass bei der intravenösen Injektion der Aufspeicherungszustand von RaE und RaD der Leber und Niere verschieden war, auch nicht wie *Keller*, *Hevesy* und *Wagner* bemerkt haben, dass nur RaE besonders stark im Tumor abgelagert war. *Overhof* konnte nicht bestätigen, dass bei menschlichen malignen Tumoren bei der Applikation des RaE das letztere spezifisch stark aufgespeichert wird.

Die Tatsache, dass bei der subkutanen Injektion nicht nur die Lunge und Milz, sondern auch der Tumor RaD event. RaE in fast gleicher Menge aufgespeichert haben, war für jede Art der Tumoren gleich. Dieses zeigte die Möglichkeit der Methode die Strahlen in ziemlich grosser Dosis von RaE auf den Tumor einwirken zu lassen, ohne andere Organe mit Ausnahme der Niere zu belasten. Bei der intravenösen Injektion war der Zustand ein ganz anderer, was später noch erwähnt werden wird.

Es gelten bisher zwei Ansichten: dass die Injektion von RaE (Wismut) beim menschlichen Tumor guter Erfolg (*Kahn*, *Zadik*) oder nach *Keller* und *Overhof* keine Wirkung habe. Nach dem deutlichen Unterschied der Aufspeicherung von RaE muss bei der therapeutischen Anwendung ausser dem Injektionsmittel noch die Injektionsmethode in Frage gezogen werden.

## 2) Intraperitoneale Injektion

Bei der intraperitonealen und subkutanen Injektion ist in der Aufspeicherung der RaD, E im Tumor sowie in den anderen Organen kein grosser Unterschied zu erkennen, mit Ausnahme der Niere, die sich durch eine starke Schwärzung auszeichnet. Bezüglich der Methode zur Einführung der

<sup>\*)</sup> Da RaE in einer niedrigeren Spannungsreihe als RaD steht, ist auch wohl denkbar, dass RaE sich bei der Ausführung der Injektion an der Metalloberfläche der Nadel ausscheidet und deswegen seine Menge in der ausgespritzten Lösung unterhalb des Gleichgewichts von RaD kommt.

Aber diese Vermutung wurde durch einen Vorversuch ausgeschlossen, d. h. die Aktivität der  $\beta$ -Strahlen der getrockneten Lösung, die einmal mit dem Metall genau so wie bei der Injektion in Berührung gekommen war, wurde mit dem Elektroskop gemessen und kein Unterschied zwischen den Zeitpunkten kurz nach der Ausführung und 1 Monat nach derselben gefunden.

RaD, E in den Tumor war die intraperitoneale Injektion ebenso gut als die subkutane verwertbar. Bei der ersteren wurde besonders darauf Wert gelegt, durch wiederholtes Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung die Verunreinigung der Oberfläche der Bauchorgane durch die injizierte Lösung möglichst zu vermeiden. Trotz dieses Verfahrens wurde auf dem Radiogramm eine starke Schwärzung dem Rande der Gewebsschnitte entsprechend beobachtet, die ja natürlich durch die Verunreinigung verursacht worden war. Die intraperitoneal injiziert erhaltenen Materialien wurden nicht zum Geiger-Müllerschen Zählrohr gebracht, weil der Apparat bei der Messung durch die Beeinflussung der genannten Verunreinigung stark gestört wurde.

### 3) Intravenöse Injektion

Bei der intravenösen Injektion zeigte das Autohistoradiogramm abweichend von dem bei der subkutanen, einen äusserst scharfen Schwärzungsunterschied unter den Organen. Leber, Lunge und Milz aufspeicherten RaD,

Tabelle 2.

Von den mit der RaD, E-Lösung subkutan injizierten Tumortieren wurde kurz nach der Abtötung ein Autohistoradiogramm hergestellt. Die Menge der radioaktiven Substanz (RaE) wurde nach der Numerierung von Tabelle 1 gemessen.

Nr. d. Tieres†	2	6	12	16	17	18	22	23	24	25	27	Mittelwert
Blut	11	13	11	11	10	9	11	10	10	11	12	10.8
Leber	4	8	7	8	5	7	6	5	8	5	7	6.4
Niere	3	7	3	5	4	<1*	<1	1	1	1	1	<2.5
Milz	8	11	8	9	9	8	8	9	8	9	11	8.9
Lunge	10	13	10	10	7	9	—	10	11	10	11	10.1
Tumor	11	<sup>10</sup> / <sub>11</sub>	11	10	10	9	<sup>9</sup> / <sub>11</sub>	13	11	10	11	10.6
Nekrose	—	—	13	13	—	—	—	—	—	—	—	(13.0)
Muskeln	—	11	—	12	—	13	—	—	15	—	—	12.8
Gehirn	—	17	—	14	9	15	16	15	16	17	16	15.0
Herz	—	13	12	8	—	10	10	11	12	11	12	11.0

† Die Beziehung zwischen der Nummer des Tieres und der Tumorart gemäss Tabelle 3 und 4.

- |                             |                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| 2. <i>Fujinawa</i> -Sarkom  | 22. Mit Buttergelb gefütterte Ratte |
| 6. <i>Iikubo</i> -Hepatom   | 23. „                               |
| 12. Benzpyrenkrebs          | 24. „                               |
| 16. „                       | 25. Mammakrebs (dbr-Stamm)          |
| 17. <i>Iikubo</i> -Hepatom  | 27. <i>Bashford</i> -Krebs          |
| 18. <i>Fujinawa</i> -Sarkom | 32. Mit Buttergelb gefütterte Ratte |

\* <1 bedeutet eine stärkere Schwärzung als in Skala 1. Die Schwärzung über diesen Grad hinaus ist fast die Sättigung der Lichtempfindung, wobei man keinen feineren Unterschied erkennen konnte

E in fast gleich grosser Menge wie die Niere, dagegen ablagerten die Tumoren wenig RaD, E wie Herz und Muskeln. Bei Anwendung der intra-venösen Injektion der RaD, E-Lösung zum therapeutischen Zwecke wird die Lösung von Leber, Niere, Lunge und Milz bedeutend stärker aufgespeichert als von Tumor, und es tritt die Nebenerscheinung als therapeutischer Effekt des Tumors in den Vordergrund.

Tabelle 3.

Die Menge der radioaktiven Substanz (RaD) wurde mit dem nach 1 Monat hergestellten Autohistoradiogramm nach der Numerierung der Tabelle 1 gemessen.

Nr. d. Tieres	2	6	12	16	17	18	22	23	24	25	27	Mittelwert
Blut	11	11	9	10	10	10	11	10	9	10	11	10.2
Leber	5	7	1	7	7	8	7	5	7	1	3.5	5.3
Niere	3	5	1	5	3	3	1	1	1	<1	1	<2.3
Milz	9	9	4	10	10	9	9	9	7	8	10	8.5
Lunge	10	12	8	10	8	10	—	10	9	9	10	9.6
Tumor	11	$\begin{pmatrix} 7.5 \\ 11 \end{pmatrix}$	9	10	10	10	$\begin{pmatrix} 10 \\ 12 \end{pmatrix}$	13	10	9	9	10.1
Nekrose	—	—	14	13	—	—	—	—	—	—	—	(13.5)
Muskeln	—	15	—	12	—	14	—	—	15	—	—	14.0
Gehirn	—	17	—	14	9	16	16	16	16	16	16	15.1
Herz	—	13	10	7	—	11	10	11	11	10	11	10.4

Tabelle 4.

Die mit dem Geiger-Müllerschen Zählrohr gemessenen Zahlen bei Angabe der Menge der radioaktiven Substanz von pro 1 g der frischen Gewebe.  
(Bei Blut als 100 berechnet.)

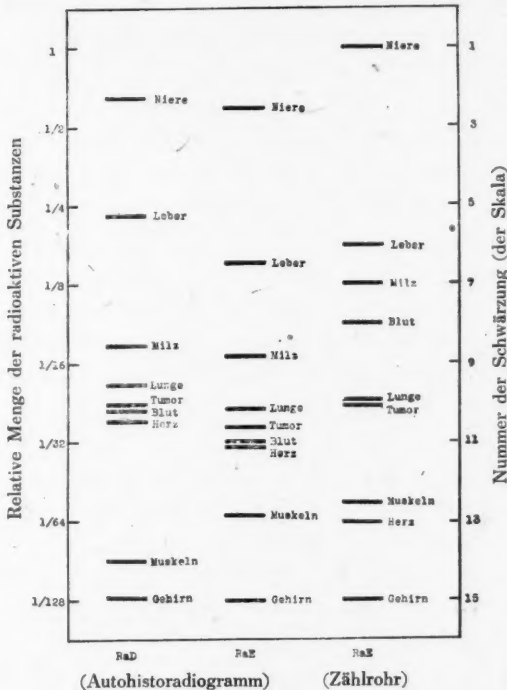
Nr. d. Tieres	18	24	32	Mittelwert	*)
Blut	100	100	100	100	8
Leber	100	210	330	210	6
Niere	350	1700	1540	1200	1
Milz	39	140	220	133	7
Lunge	43	33	75	52	10
Tumor	31	—	69	50	10
Muskeln	15.4	7.4	38	20	12.5
Gehirn	4.2	9.2	3.6	5.7	15
Herz	11.5	21.8	—	16.7	13

\*) Die in der Kolumne stehenden Zahlen wurden nach dem Prinzip der Tabelle 1 bestimmt, und zwar von der Niere als 1 ausgehend.



Abb. 1.

Nach logarithmischer Skala dargestelltes Bild von relativer Menge der radioaktiven Substanzen (RaD, E), aufgespeichert in den Tumoren und Organen der subkutan mit RaD, E-Lösung injizierten Tumortiere. Dabei sind die Zahlen mit dem Radiogramm gemessen und mit den mittels des Geiger-Müllerschen Zählrohrs gemessenen Zahlen in Vergleich gestellt.



### Zusammenfassung

1. Der folgenden tumortragenden Tieren wurde die RaD, E-Lösung subkutan, intraperitoneal und intravenös injiziert. Es wurde erzeugt: Experimentell durch Buttergelb (Dimethylaminoazobenzol)-Fütterung Hepatom event. granulär zirrhotisch veränderte Leber (Ratte); Benzpyrenkrebs (Maus); spontaner Mammakrebs (dbr-Stamm von Maus); *Fujinawa*-Sarkom (Ratte); *Bashford*-Karzinom (Maus); *Iikubo*-Hepatom (Ratte). Dabei wurde der Aufspeicherungszustand von RaD, E am Tumore und an den Organen untersucht.

2. Zuerst wurde das Autohistoradiogramm mit dem Tumore und den Organen der Versuchstiere hergestellt. Mit diesem wurde die Menge der abgelagerten radioaktiven Substanzen mittels einer Skala der photographischen Schwärzung verglichen. Bei einigen Fällen der Versuchstiere wurde noch die Aktivität der  $\beta$ -Strahlen der Gewebe mittels des *Geiger-Müllerschen* Zählrohrs gemessen. Das so erhaltene Resultat wurde mit dem aus dem Radiogramm erhaltenen verglichen, und eine gute Übereinstimmung gefunden. Diese einfache Methode, die photographische Schwärzung durch Augenmass zu bestimmen, war zum Zweck solcher Untersuchungen wohl brauchbar.

3. Infolge der subkutanen oder intraperitonealen Injektion aufspeicherten die Tumoren RaD, E fast in gleichem Masse wie Leber, Lunge, Milz usw. mit Ausnahme der Niere. Die Ablagerung der radioaktiven Substanzen in den Tumoren war fast unabhängig von ihren Arten. Dabei kam es aber nicht zur Beobachtung, dass der Tumor wie *Keller*, *Hevesy* und *Wagner* berichtet haben, besonders RaE aufspeichert.

4. Bei der intravenösen Injektion wurde wenig RaD, E im Tumore aufgespeichert, doch in Leber und Lunge in grosser Menge wie in der Niere. Diese Erscheinung war ganz besonders ausgeprägt bei der subkutanen und intraperitonealen Injektion.

5. Wenn eine grosse Menge von RaD, E in lebenswichtigen Organen aufgespeichert war, entstand wohl eine gewisse symptomatische Nebenerscheinung. Je nach der Injektionsmethode ergab sich ein grosser Unterschied der Aufspeicherung im Gewebe. Aus diesem Grunde sollte die Anwendung der RaD, E-Lösung zum therapeutischen Zwecke beim Tumor als Injektionsmethode wohl in Frage kommen.

Herrn Dr. W. Nakahara sind die Verff. für seine freundliche Unterstützung mit Materialien und Herrn M. Kimura für seine photographischen Aufnahmen zu grossem Dank verpflichtet.

### Schrifttum

- 1) *Herbert*, Deutsch. Med. Wochens., 2131 (1930).
- 2) *Hevesy, G. v., und Wagner, O. H.*, Acta Radiol., 13, 533 (1932).
- 3) *Kahn, H.*, Fortschr. d. Röntg., 42, 114 (1930).
- 4) *Keller, Fr.*, Zbl. Gynäk., 57, 1859 (1933).
- 5) *Miwa, M. und Yamashita, H.*, Gann, 32, 395 (1938).
- 6) *Overhof, K.*, Strahlenther., 54, 261 (1935).
- 7) *Zadik, P.*, Z. f. Krebsforsch., 35, 77 (1931).





Abb. 2.

Autohistoradiogramm einer mit Buttergelb gefütterten Ratte (Nr. 23) 1 Monat nach der Abtötung (RaD): Links oben Blut. Die 2. Kolumne links: granulär zirrhotische Leber (dunkel), mit einigen Hepatomknoten (hell) durchsetzt. Die 3te Kolumne enthält 5 Gehirnschnitte. Es folgen Schnitte von Milz, Niere, Herz und Lunge.

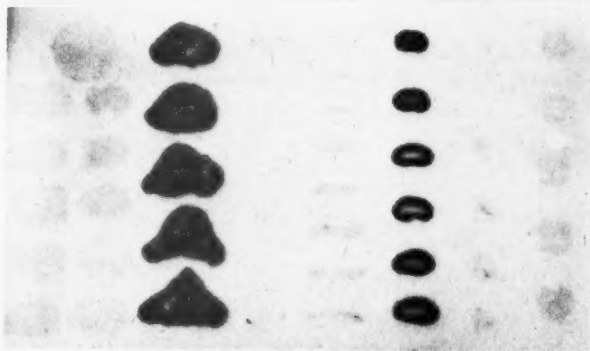


Abb. 3.

Autohistoradiogramm von spontanem Mammakrebs (dbr-Stamm von Maus) (Nr. 25), kurz nach der Abtötung hergestellt (RaE). Links oben Blut. Darunter 2 Kolumnen Mammakrebs ohne Nekrose. Die 3te Kolumne zeigt Leber, die 4te 6 Gehirnschnitte. Es folgen Milz, Niere, Herz und Lunge.

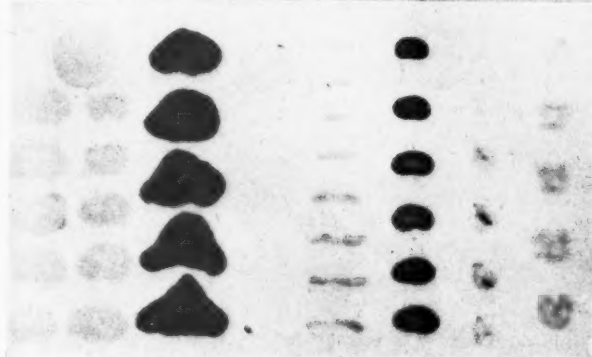
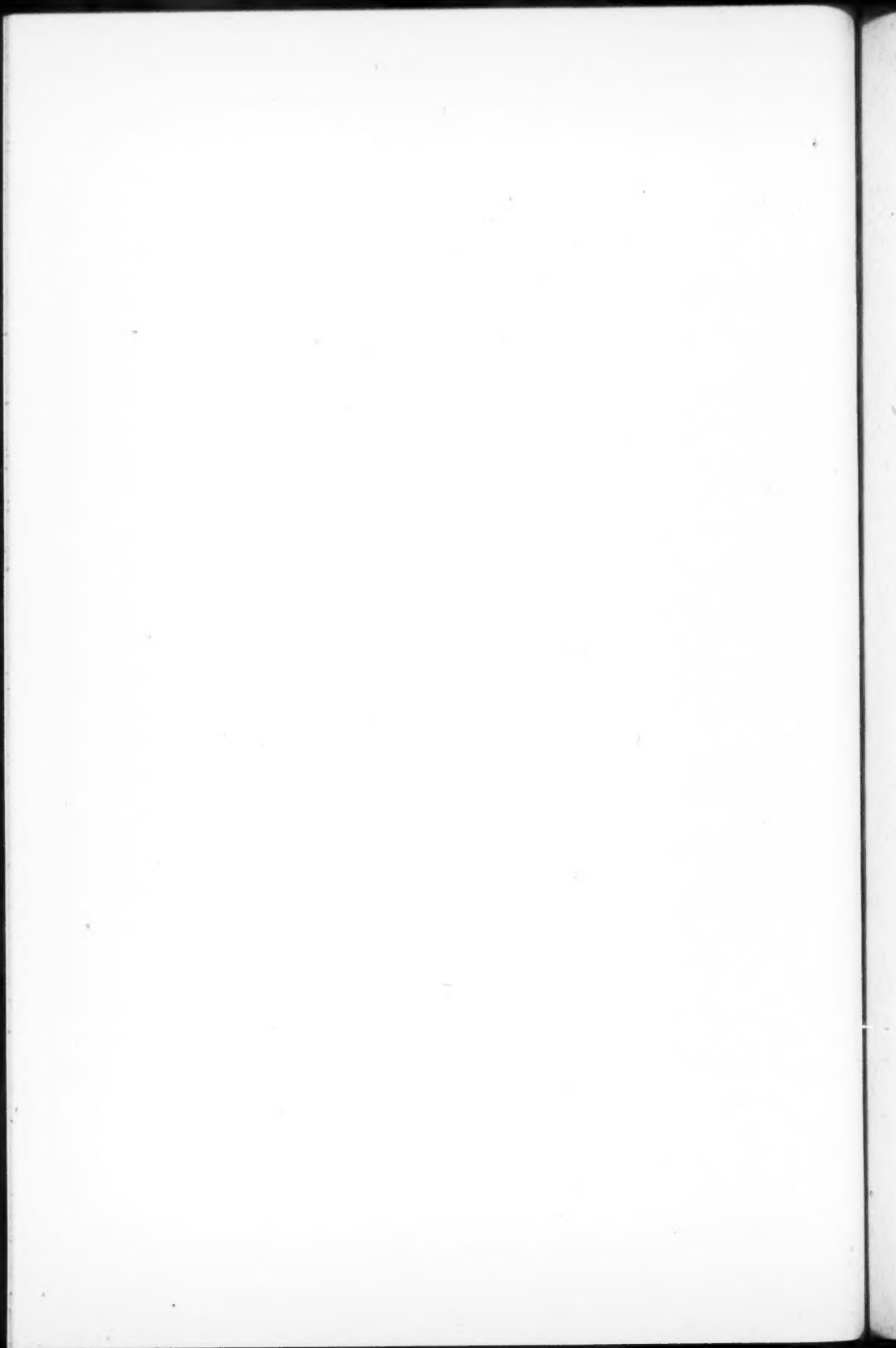


Abb. 4.

Autohistoradiogramm desselben Präparats von Abb. 3, nach 1 Monat hergestellt (RaD). Die Schwärzung ist im ganzen etwas stärker als bei Abb. 3, besonders bei Leber und Niere.

Mituo Miwa, Kazuo Mori und Sanji Kishi: Biologische Untersuchungen mittels RaD und E.

1. Mitteilung. Über die RaD, E-Aufspeicherung der Tumoren bei den mit RaD, E injizierten tumortragenden Tieren.



## 要 旨

## RaD 及 E による生物學的實驗

## 第 1 報 擔腫瘍動物に就て

三 輪 光 雄, 森 和 雄, 岸 三 二

(圖版 VII)

(癌研究所)

(昭和 18 年 10 月 15 日受付)

RaD, E 鹽化物溶液を數種の擔腫瘍動物の皮下, 腹腔内或は靜脈内に注射し, 腫瘍及主要臓器の Autohistoradiogramm を作つて其の黒さを黒度の Skala に肉眼で比較する方法により, 放射性物質の蓄積分布状態を調べた結果, 注射方法により蓄積分布に著しい差のあることを明にした. 尙數例に對しては Geiger-Müller の計數管による放射性物質の定量をも併せ行ひ, 兩方法による結果が略々一致することを示した. 即 Autohistoradiogramm は放射性物質分布の細部に互る點を明にし得るのみならず, 簡易定量にも充分役立つことを知る.

RaD, E 共に皮下注射の場合には腎臓次いで肝臓に多く蓄積されるが, 腫瘍にも肺臓, 脾臓等と略々同程度に割合によく蓄積される. 筋肉, 腦特に後者には少い. 尙 RaD (Pb の同位元素) と RaE (Bi の同位元素) とは其化學的性質が相違するにも拘らず, 腫瘍及臓器に於ける蓄積分布状態は兩者完全に並行する. 即 1, 2 の報告に見られる, RaE のみが特に腫瘍に多く蓄積されるといふ特異現象は此場合全然認められない.

RaD 及 E の蓄積分布状態は腹腔内注射の場合もこれと略々同様であるが, 靜脈注射の場合は著しく趣を異にし, 腎臓のみならず肝臓, 肺臓續いては脾臓等にも大量に蓄積され, 其割に腫瘍には少い. かやうに注射方法如何によつて放射性物質の蓄積分布に著差のある事實は, これを治療に利用せんとする場合充分考慮すべきであらう.

## Chemische Untersuchung des heteroplastisch transplantierten Tumors\*

Von

Sanji Kishi

Aus den Laboratorien der Japan. Gesellschaft für Krebsforschung, Tokio

(Eingegangen am 15. Oktober, 1943)

Prof. M. Nagayo, der vorige Präsident unserer Gesellschaft, hat als letzte Arbeit „Über die heteroplastische Transplantation des Sarkoms von Maus“ veröffentlicht<sup>3)</sup>. Er hat nämlich mit einem transplantierbaren Sarkom der Maus an der Ratte eine heteroplastische Transplantation subkutan ausgeführt und mit demselben Verfahren über ein Dutzend mal positive Resultate erhalten, ausserdem konnte er auch das Sarkom von Ratte auf Maus leicht rücktransplantieren. Er hat dabei berichtet, dass das primäre und das heteroplastisch transplantierte Sarkom in jeder Hinsicht histologisch ganz identisch und spindelzellige sind. Durch eine zeitliche Verfolgung der heteroplastischen Transplantation hat er mittels der histologischen Untersuchung die Entstehung derselben ausführlich festgestellt, und auch vom serologischen Gesichtspunkte den Erfolg nachgewiesen.

Das primäre transplantierbare Sarkom war eigentlich einer der Stämme, die von Takizawa<sup>7)</sup> im Jahre 1940 in den hiesigen Laboratorien durch täglich wiederholte Injektion einer hoch konzentrierten d-Fruktoselösung an der injizierten Stelle der Maus originär erzeugt worden waren.

Der Verf. hatte Interesse diese beispiellosen Materialien, nämlich einem primären Tumor und einem heteroplastisch transplantierten Tumor, chemisch zu vergleichen. Aber damit hat der Verf. keineswegs unternommen, die Nagayosche Arbeit von der chemischen Seite zu bestätigen, weil Nagayo seine Frage schon vollständig behandelt hat und darüber nicht zu diskutieren ist. Also der Zweck des Verf. war, die chemische Untersuchung des Tumorlebens — der Verf. erlaubt sich hier das Wort zu brauchen —

---

\*Dem Unterrichtsministerium sei gedankt für die Gewährung einer Unterstützung zur Anregung wissenschaftlicher Forschung.

und nachdem der in Frage stehende Tumor sowohl an der Maus als auch an der Ratte viele Generationen passiert hat, die Feststellung der Beeinflussung des Wirtes von anderer Gattung auf das Tumorleben auf chemischem Wege.

Die zur Analyse ausgewählten chemischen Substanzen waren verhältnismässig wenige, nämlich Wassergehalt, Asche, Gesamtstickstoff, Gesamtphosphor, Phosphatide und freies und gebundenes Cholesterin. Doch hat der Verf. auf die Zahl der Versuchsmaterialien Wert gelegt, wodurch der Durchschnittszahl genügende Bedeutung zukommt.

### Materialien

Der primäre Tumor hatte einerseits vor der Verwendung über 59 Generationen an der Maus durchgemacht, war andererseits von Maus auf Ratte heteroplastisch transplantiert worden und hatte auf dieser über 19 Generationen passiert.<sup>1</sup> Maus und Ratte wurde je einer dieser beiden Tumoren subkutan verimpft und beide sind nach 9-10 Tagen an der injizierten Stelle gut gewachsen. Bei der Isolierung des Tumors aus dem abgetöteten Tiere wurde grosse Sorgfalt darauf verwendet, denselben möglichst gut vom nekrotischen Teil und dem begleitenden Bindegewebe makroskopisch zu befreien. Ausser diesem Tumor wurde noch ein transplantierbares Sarkom der Ratte (*Fujinawa*-Stamm) versuchsweise parallel verwendet.

### Methodik

#### 1) Bestimmung des Wassergehaltes

Der abgewogene frische Gewebsbrei wurde im Vakuumexsikkator über konz. Schwefelsäure und festem Ätzkali etwa 24 Stunden und danach über Phosphorpentaoxyd noch etwa 24 Stunden getrocknet. Die dabei entstandene Gewichtsabnahme wurde als Wasser berechnet.

#### 2) Bestimmung der Asche

Es kam die *Preglsche* Methode zur Verwendung<sup>6)</sup>. 10-12 mg der im Mörser gut pulverisierten und im Vakuumexsikkator über Phosphorpentaoxyd aufbewahrten Materialien wurden in einem Platinschiffchen gewogen und in einem Verbrennungsrohr im Sauerstoffstrom verbrannt. Das Gewicht des dabei entstandenen Rückstands wurde notiert. Der Aschengehalt der frischen Materialien wurde aus ihrem Wassergehalt umgerechnet.

#### 3) Bestimmung des Gesamtstickstoffes

Hierzu wurde die *Preglsche* Methode nach dem *Kjeldahl*-Prinzip gebraucht<sup>2)</sup>. 8-10 mg des Gewebspulvers wurden in ein Zersetzungskölbchen aus Hartglas eingewogen und unter Zusatz von 2 ccm konz.  $H_2SO_4$ , 2-3 mg  $CuSO_4$  und 0.3-0.4 g  $K_2SO_4$  bis zur klaren Lösung erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt und der Kölbcheninhalt in das Destillationskölbchen gespült. Dem Inhalt wurden 10 ccm der 10 n NaOH zugesetzt, und das dabei freigesetzte Ammoniakgas wurde in die vorhandenen 10 ccm 1/70 n HCl mit dem Wasserdampf im Verlaufe von 10 Minuten übergeführt. Dann wurde die mit Ammoniak beladene HCl mit 1/70 n NaOH mittels Methylrot als Indikator titriert. 1 ccm der 1/70 n HCl entsprach 0.2 mg N. Der Stickstoffgehalt der frischen Gewebe wurde aus dem Wassergehalt umgerechnet.

#### 4) Bestimmung des Phosphors

Hierzu fand die *Liebsche* Methode der biologischen Materialien Verwendung<sup>5)8)</sup>. 10-13 mg getrockneten Pulvers wurden in einem Zersetzungskölbchen gewogen und unter Zusatz von konz.  $H_2SO_4$ , konz.  $HNO_3$  und Perhydrol mit besonderer Sorgfalt erhitzt und oxydiert. Der ganze Kölbcheninhalt wurde nach dem Erkalten in ein Fällungsgefäß aus weitem Reagensglas mit 15 ccm Wasser umgefüllt, und es wurden 2 ccm schwefelsäurehaltige Salpetersäure zugesetzt und 5 Minuten lang in ein siedendes Wasserbad gestellt. Dazu kam das gleiche Volum Molybdänreagens. Nach 2 stündigem Stehenlassen wurde das entstandene Präzipitat von Ammoniummolybdophosphat in einem vorher gewogenen Glasfilter gesammelt, getrocknet und gewogen. Die Phosphormenge in mg wurde durch die Multiplikation von  $F=0.014524$  mit dem getrockneten Präzipitat in mg erhalten. Der Phosphorgehalt der frischen Gewebe wurde aus dem Wassergehalt umgerechnet.

#### 5) Bestimmung der Phosphatide

Der Gewebsbrei wurde zuerst mit Alkoholäther (3:1) nach *Bloor* extrahiert und aus diesem Extrakt wurden die Phosphatide ebenfalls nach *Bloor* folgendermassen abgetrennt<sup>4)</sup>. Der aliquote Teil des Extraktes wurde in einem kleinen Elenmeyerkolben bis zum Trocknen verdampft und der Rückstand wurde mit je einer kleinen Menge siedenden Petroläthers von insgesamt 10 ccm ausgezogen und der letztere in einem Zentrifugeglas gesammelt. Nach dem Zentrifugieren wurde die ganze Petrolätherlösung in ein anderes Zentrifugeglas mit wenig Petroläther umgefüllt. Die Lösung

wurde auf 1ccm eingeeengt, 7ccm Aceton und 1 Tropfen  $MgCl_2$  hinzugesetzt. Der dabei entstandene Niederschlag wurde zentrifugiert und einmal mit Aceton gewaschen. Der Niederschlag wurde mit einem geeigneten Lösungsmittel in ein Zersetzungskölbchen umgefüllt, um die Phosphorbestimmung nach *Lieb* weiter durchzuführen.

Die Menge der Phosphatide wurde aus dem Phosphor umgerechnet, unter Benutzung der allgemein anerkannten Erfahrung, dass in den Phosphatiden 4% Phosphor enthalten sind.

#### 6) Bestimmung des Cholesterins

Zur Bestimmung des Cholesterins wurde die Digitoninmethode nach *Windaus* angewandt<sup>1)</sup>. Der *Bloorsche* Extrakt der Gewebe wurde mit der Digitoninlösung zusammengebracht, und nachdem die Fällung des Cholesterindigitonids über Nacht geschehen war, wurde der Niederschlag auf einem vorgewogenem Glasfilter gesammelt. Nach dem Auswaschen wurde das Röhrchen getrocknet und gewogen. Das Gewicht des Niederschlages mit dem Faktor multipliziert ergab den Gehalt an freiem Cholesterin. Zur Bestimmung des Gesamtcholesterins wurde der *Bloorsche* Extrakt zuerst

Tabelle 1.

		Takizawa-Sarkom				Fujinawa-Sarkom (Ratte)	
		Homoplastisch transplanterter Tumor(Maus)		Heteroplastisch transplanterter Tumor(Ratte)			
		Anzahl der Tiere	%	Anzahl der Tiere	%	Anzahl der Tiere	%
Wassergehalt		9	82.12	9	82.10	12	81.82
Asche	trocken	9	7.11	12	6.91	8	8.91
	feucht		1.27		1.24		1.62
Gesamt-N	trocken	6	11.34	6	12.47	12	13.03
	feucht		2.027		2.232		2.369
Gesamt-P	trocken	9	1.490	9	1.538	4	1.583
	feucht		0.266		0.275		0.296
Phosphatide		6	1.250	11	1.321	13	1.843
Cholesterin	Freies	19	0.175	10	0.212	9	0.114
	Gesamt-		0.271		0.315		0.245
	-Ester		0.096		0.102		0.131



mit Alkali verseift und nach der Neutralisation mit HCl wurde wie früher Digitoninlösung zugesetzt. Bei der weiteren Ausführung wurde diesmal besondere Sorgfalt auf das Auswaschen des bei der Neutralisation entstandenen Salzes verwendet. Die Berechnung des veresterten oder gebundenen Cholesterins geschah aus der Differenz.

### Bemerkung

In der Tabelle 1 wurden die Durchschnittswerte aller analytischen Zahlen zusammengestellt. Aus ihnen konnte man erfassen, dass der homoplastisch und der heteroplastisch transplantierte Tumor grosse Ähnlichkeit miteinander zeigten. Einige der Zahlen waren sogar innerhalb der Fehlergrenze der Analyse übereinstimmend.

Die versuchsweise parallel analysierten Zahlen des *Fujinawa*-Sarkoms waren verschieden von den der beiden obenerwähnten Tumoren, z. B. bei Aschengehalt, Gesamtphosphor und besonders bei den Phosphatiden.

Nun besitzt der *Takizawa*-Tumor eine starke Individualität und mit der veränderten Umgebung, d. h. trotzdem er an dem Wirt von verschiedener Gattung wächst, bleibt er nicht nur morphologisch, sondern auch chemisch ganz uneinflusst.

### Zusammenfassung

Der Verf. hat das transplantierbare primäre Sarkom der Maus (*Takizawa*-Stamm) und das auf Ratte heteroplastisch transplantierte Sarkom chemisch untersucht. Dabei zeigten die Analysenzahlen beider Tumoren eine grosse Ähnlichkeit. Wenn derselbe Tumor unter verschiedenen Bedingungen wuchs, bewahrte er nicht nur morphologisch (*Nagayo*), sondern auch chemisch, wie meine Versuche erwiesen, seine Individualität.

### Schrifttum

- 1) Hinsberg, K., und Lang, K., Medizinische Chemie, 246 (1938).
- 2) Houben, J., Die Methoden d. organischen Chemie, Bd. 1, 150 (1925).
- 3) Nagayo, M., Gann, Vol. 35, 232 (1941).
- 4) Peters, J. P., and Van Slyke, D. D., Quantitative Clinical Chemistry, Vol. 2, 495 (1932).
- 5) Pregl, F., Die quantitative organische Mikroanalyse, 167 (1930).
- 6) Pregl, F., (5) 182.
- 7) Takizawa, N., Gann, Vol. 34, 1 (1940).
- 8) Weygand, C., Quantitative analytische Mikromethoden d. organischen Chemie, 185 (1931).



## 要 旨

## 異種移植腫瘍の化學的考察

岸 三 二

(癌研究所)

(昭和18年10月15日受付)

前會頭長與先生の遺された最後の業績は異種移植腫瘍に關するものである。先生はマウスの移植性肉腫のラツテへの異種移植に成功されたのであつて、此に關する精細な組織學的並に免疫學的研究が即ち夫である。著者は此先例のない特殊な腫瘍を化學的に考察した。原腫瘍及異種移植腫瘍に就て夫々分析した物質は水分、灰分、總窒素、總燐、燐脂質、コレステリン(遊離及エステル)であるが個體數を可及的に多く採り平均値に意味を持たせた。數値(原著に譲る)は原腫瘍も異種移植腫瘍も極はめて近似してゐた。一方試みに分析したラツテの移植性腫瘍である藤繩系肉腫の數値とは明らかに差異を認めた。

扱同一腫瘍が環境の變化、即ち動物種を異にした培地に累代しても、腫瘍の生活(假稱)に何等影響するこゝなく、化學的に其變化を窮知し得なかつた。

---

## 扁平上皮細胞癌の組織學的惡性度に就て\*

大 谷 洸, 金 光 順 煥

旭醫學專門學校病理學教室(主任 伊東日善教授)

(圖版 VII)

(昭和 18 年 10 月 16 日受付)

### 緒 論

癌を組織學的見地より惡性度を判定せんまなせしは *Hansemann*<sup>32)</sup> にして *Anaplasie* 説を稱導するに共に, *Asymmetrische Zellteilung* は惡性腫瘍に特有なるものなりし, 以て, *Anaplasie* の程度により癌の豫後を或る程度まで推知し得るものなるを發表して以來, 此の方面に關する業績相續き發表せらるゝに至れり。

今數多き業績中, 最も代表的なる者を挙げ, 今までなされたる業績を略述すれば次の如し。

乳癌に就ては *Stephan*<sup>62)</sup>, *Greenough*<sup>55)</sup>, *Simmons* 及 *Bonney*<sup>27)</sup>, *Steinthal*<sup>65)</sup>, *Mac Carty*<sup>42)</sup>, *Salomon*<sup>54)</sup>, *Lindenberg*<sup>58)</sup>, *Iselin*<sup>55)</sup>, *Wintz*<sup>77)</sup>, *White*<sup>76)</sup>, *Stubenbord*<sup>60)</sup>, *Flothow*<sup>22)</sup>, *Ewving*<sup>21)</sup>, *Marshall*<sup>41)</sup>, *Harrington*<sup>50)</sup>, *Smith* 及 *Bartlett*<sup>51)</sup>, *Pfahler*<sup>51)</sup>, *Perry*<sup>52)</sup>, *Lee* 及 *Stubenbord*<sup>60)</sup>, *Evans*<sup>19)</sup>, *Haagensen*<sup>28)</sup>, *Mathews*<sup>40)</sup>, *Erhardt*<sup>20)</sup>, *Sophian*<sup>72)</sup>, *Toro*<sup>74)</sup>, 佐伯<sup>82)</sup>, 河野<sup>83)</sup>, 若月<sup>80)</sup> の諸氏あり。就中 *Greenough*<sup>55)</sup> は 73 例に就き追求せる結果乳癌の惡性度を左右する組織學的因子は (1) 癌細胞の分化度, (2) 分泌機能, (3) 細胞の胞體及核の形狀の不整度, (4) 核の過染性, (5) 核の分裂像の寡多の 5 因子なりとし, 此等の程度によりて輕, 中, 高度の 3 度に分ち, 高度なる程豫後惡く輕度なる時, 豫後佳良なるを手術的經過より檢索したるあり。後 *Haagensen*<sup>28)</sup> は, 更に 164 例に就き *Greenough*<sup>55)</sup> の業績を基礎として癌の組織學的惡性度を追究したる結果, (1) 癌細胞の乳嘴狀構造, (2) 面皰樣構造 (3) 腺樣構造, (4) 核の大き及び形の不整, (5) 核の分裂像數, (6) 粘液變性の 6 要素の程度並に存在如何によりて惡性度が左右さるゝものと云へり。現今氏<sup>28)</sup> の方法が組織學的惡性度判定法として最も優秀なるものと雖臨牀上廣く利用せられ居るなり。尙, 此の *Haagensen*<sup>28)</sup> 法は乳癌のみならず, 他の腺癌にまで利用され居るなり。

胃癌に就ては, *Balfour*<sup>7)</sup>, *Whipple* 及 *Raiford*<sup>75)</sup>, *Palmer* 及 *Walter*<sup>54)</sup>, *Schindler*, *Smith* 及 *Dailey*<sup>65)</sup> の研究あり。

直腸及び大腸癌に就ては *Dukes*<sup>18)</sup>, *Karsner*<sup>26)</sup>, *Stewart* 及 *Spies*<sup>61)</sup>, *Rankin* 及 *Broders*<sup>59)</sup>, *Grinnel*<sup>26)</sup>, 佐伯<sup>90)</sup> のものあり。

\*本論文の要旨は昭和 16 年朝鮮醫學會に於て發表せしものなり。

膀胱癌に就ては *Broders*<sup>5)</sup>, *Scholl*<sup>17)</sup>, *Crenshaw*<sup>15)</sup>, *Mac Kenzie*<sup>47)</sup>, *Scott 及 Mackey*<sup>68)</sup>, *Aschser*<sup>2)</sup> の業績を見るなり。

癌腫中、胃癌に最も多く遭遇せらるゝは、臨牀家の等しく認むる事實なるに反し、組織學的見地より胃癌の惡性度を追究せしは極めて少きは意外と感ずる所にして、且此が爲め、此と云ふべき組織學的惡性度の判定法は未だ發表せられざるが如く、最近に至りて *Schindler*<sup>15)</sup> 及其の共同研究者が此に關する業績を報告せしも其の判定度の基礎となるべき組織學的因子は、殆 *Broders*<sup>12) 13)</sup> の癌細胞の分化度に根拠を置きたるものと見做すべく、今後追試検討すべき餘地あるものと思惟するものなり。

直腸、大腸に膀胱癌に關し上述せる諸氏の業績を有するも、未だ臨牀上利用さるゝもの少きが如し。然るに、*Broders* 法は最も法簡易にして且多數例に就き檢索せられしを以て、現今最も注目を惹く所なり。

子宮頸部癌に就ては、*Alter*<sup>1)</sup>, *Maltzloff*<sup>43)</sup>, *Mahle*<sup>45)</sup>, *Schmitz 及 Plaut*<sup>69)</sup>, *Boehm*<sup>4)</sup>, *Bonney*<sup>27)</sup>, *Pemberton*<sup>55)</sup>, *Hueper*<sup>30)</sup>, *Warren*<sup>78)</sup>, *Crossen 及 Newell*<sup>14)</sup>, *Norris*<sup>49)</sup>, 豐島<sup>88)</sup> のものあり。此等の諸法中、代表的なるは *Hueper*<sup>30)</sup> 法にして、228 例に就き詳細に組織學的要素を追求したる結果、20 箇條を挙げ、此等に一定の點數を賦與し、其の總合計を算出し、此を組織學的惡性指數 (*Histological malignogram*) と稱せり。即、此の指數より癌の惡性度を 4 度に分類し、度數大なるに従ひ、豫後の惡性なる事を記載せり。

*Hueper*<sup>30)</sup> の云ふ組織學的要素を挙げれば、(A) 特殊細胞型—一般的分類、(B) 核—形の不整、大きさの不整、染色性、過染色性、分裂像數、分裂像の不整 (C) 原形質—形の不整、大きさの不整、境界の明確性、機能狀態、核と原形質との比、(D) 基質—一般性狀、血管の増生、浸潤細胞の程度及び種類、殊に錯革細胞の出現、實質と基質との比較、癌の浸潤程度の 20 箇條の特徴を挙げて、此等が癌の惡性度を制定するものなりとなせり。現今、本法に對し、可成りの追試をなし、利用價值ありと見做す者少からず。然れども、本法に於ける 20 の組織學的特徴が悉く惡性度を左右するものなりやは疑問となすべき所にして、且、本法が餘りにも計算の煩雜なるを以て多少の改良すべき諸點を有するものとして見做され居るなり。

口唇癌に就ては、*Broders*<sup>9)</sup> のものあり。

皮膚癌に就ては、*Broders*<sup>7)</sup>, *Warren*, *Schields 及 Foerr*<sup>78)</sup>, *Powell*<sup>56)</sup> のものあり。

陰莖癌に就ては、*Ngai*<sup>50)</sup> のものあり。

以上の口唇、皮膚及び陰莖癌に關する業績は、總て扁平上皮細胞癌を對照とせるものなり。

扁平上皮細胞癌の組織學的惡性度に關し、最も多くの關心を拂ひしは *Broders*<sup>6)</sup> なり。*Broders*<sup>6)</sup> は始め *Mac Cartty*<sup>43) 44)</sup> の下で同一問題に就て研究をなせしが、後 *Mayo Clinic* に於ける 537 例の口唇癌に就き詳細なる檢索を爲し、癌の有する組織像を氏の謂ふ癌細胞分化度に依りて分類し、此を更に、手術後の豫後をも觀察し、癌の

悪性度は癌細胞の分化度によりて左右さるゝものなりと主張し、更に扁平上皮細胞癌の悪性度に就き廣汎なる業績を發表せり。*Broder* (6)(7)(8)(9)は癌細胞の *Anaplasie* の程度に従ひて、*Hansemann* (31)(32)の *Anaplasie* とは云はずに、細胞の分化或は未分化を以て表現せり。即全癌細胞中4分の3が分化せるものよりなる時を第1度、未分化の細胞と分化せる癌細胞とが相半する時を第2度、分化せるもの4分の1にして、未分化のもの4分の3なる時を第3度、全く未分化のもののみよりなれる時を第4度となし、度数の増すに従ひ悪性なるものとせり。

口唇癌の手術度の成績を見るに、手術後5年に於ける生存率は第1度80%、第2度76%、第3度60%、第4度0%と云ふ結果を得たりと云へり。以後 *Broders* は、皮膚泌尿生殖器、頸部及び頸部、内臓に於ける癌及び食道癌に就き極めて廣汎なる研究をなし、氏の癌細胞分化度による分類をなす時は其の豫後を或る程度的確に知り得るとの結論に到達せりと云へり。*Broders* は後、氏の分化度判定標準を少しく變更し、分化せるもの100~75%、未分化のもの0~25%なる時を第1度、分化せるもの75~50%、未分化のもの25~50%なる時を第2度、分化せるもの50~25%にして、未分化のもの50~75%なる時を第3度、分化せるもの26~0%にして未分化のもの75~100%なる時を第4度とせり。其後、*Broders* 法は *Martzfloff* (45)、*Hartington* (30) に依り追試され、扁平上皮細胞癌の豫後判定に價值あるものとせり。

余等は子宮頸部癌の殆全部を占むる扁平上皮細胞癌と皮膚癌に粘膜に發生せる扁平上皮細胞癌とを *Broders* 法に依り對比觀察せるを以て茲に報告せんす。

## 第1章 研究材料及び研究方法

本研究に用ひし材料は、總て本校附屬病院に於ける臨牀各教室並に全鮮各地の病院より送り來れる標本の中、子宮頸部に於ける扁平上皮細胞癌70例、其他、皮膚及び粘膜に發生せる扁平上皮細胞癌94例、合計164例の扁平上皮細胞癌に就き檢索を行ひたり。

顯微鏡的檢査に使用せる組織標本は、10% Formalin 液中に固定し各例共に Paraffine 包埋切片(3~5 $\mu$ )となし、Haematoxylin-Eosin 複染色並に Van Gieson 染色を施し、以下記せるが如き組織學的所見に就き追考せり。

### A. 癌細胞の組織學的所見

1. 核の所見 (1)核の多形性、(2)核と胞體との比例、(3)核分裂像殊に病的分裂像數、(4)染色性。
2. 原形質の所見 (1)染色性、(2)空胞及顆粒、(3)胞體の境界の鮮明度、(4)胞體の多形性、

## (5)機能状態

3. 癌巣所見 (1)癌細胞の浸潤, (2)癌巣の大きさ, (3)癌實質の壊死。

## B. 間質の組織學的所見

1. 結締組織所見 (1)硝子様變性, (2)粘液變性, (3)纖維化, (4)粗鬆化, (5)彈力纖維の有無。

2. 血管所見 (1)血管壁の肥厚及び硝子様變性, (2)血管の増生, (3)出血, (4)血管内癌細胞の増殖。

3. 浸潤細胞の種類と其の程度 (1)淋巴球, (2)多核白血球, (3)「エオジン」嗜好白血球, (4)肥胖細胞, (5)組織球, (6)鉛筆細胞(子宮頸部に於ける扁平上皮細胞癌)

上記所見の中, 病的核分裂像の算定に當りて, 今迄なされし *Haagensen* 法を, 余等は少しく改良し, 顯微鏡は同じく乾式「ツァイス」10×40 擴大下に於て, 分裂像最も多しと思はるゝ部に就て, 5 視野或は其以上に現はるゝ核分裂像數を數へ, 其の中最も多き 2 視野に於ける平均數を以て表せり。其の平均數 1 箇以下なる時を (+) 平均數 1~2 箇なる時を (++) , 2~3 箇なる時を (+++) , 3 箇以上なる時を (####) とせり。尙, 患者の年齢, 職業, 並に臨牀的所見をも併せ参考に供せり。

## 第 2 章 研究成績

## 第 1 節 子宮頸部に於ける扁平上皮細胞癌に就て

第 1 項 年齢的分布に就て 子宮頸部に於ける 70 例の扁平上皮癌の年齢的分布状態を見るに, 20~24 歳 2 例 (3%), 25~29 歳 4 例 (6%), 30~34 歳 11 例 (16%), 35~39 歳 14 例 (20%), 40~44 歳 17 例 (24%), 45~49 歳 10 例 (14%), 50~54 歳 5 例 (7%), 55~59 歳 4 例 (6%), 60 歳以上 3 例 (4%) なり。即, 子宮頸部の扁平上皮細胞癌は 30 歳代より漸次増加するの傾向を示し, 此が 40~44 歳代に至りて總數の略々 4 分の 1 を算して最高値を示し, 以後 50 歳代よりは漸減の傾向を採れり。今, 40 歳を合すれば, 優に全子宮頸部癌の 40 % を占め, 子宮頸部癌が 40 歳代に好發するを示せり。

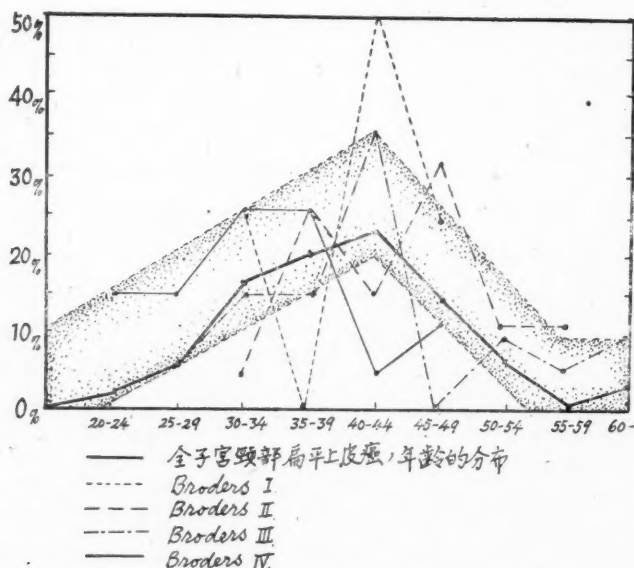
第 1 表

ブローダーズ 強 性 度	20~24	25~29	30~34	35~39	40~44	45~49	50~54	55~59	60~	合計	%
I			1		2	1				4	6%
II			1	5	3	6	2	2		19	27%
III		2	5	5	11	1	3	2	3	32	46%
IV	2	2	4	4	1	2				15	21%
合 計	2	4	11	14	17	10	5	4	3	70	
%	3%	6%	16%	20%	24%	14%	7%	6%	4%		100%

而して、子宮頸部癌の總平均年齢は41.3歳なり(第1表)。茲に70例に就き Broders 分類をなしたるに、1度4例(6%)、2度19例(27%)、3度32例(46%)、4度15例(21%)にして、3度最も多數を占めたり。更に上例数を Hueper 分類法にて悪性度を分類したるに1度1例(1.4%)、2度19例(27%)、3度33例(47.2%)、4度17例(24.3%)なる成績を得たり。即ち Hueper 分類法に依るも大體に於て、Broders 分類をなしたる成績と略々同數値を示したり。

更に、Broders 分類に依る各度に於ける年齢の分布状態を觀察したるに、第2表に示すが如く Broders 1度に於ける年齢の平均値は41歳、2度44歳、3度42.7歳、4度34.8歳なり。以上の事實より考ふれば豫後の悪き悪性度4度のもの程、他のものよりも早期に發生し來るものと思惟す。(第2表)

第 2 表



**第2項 組織學的惡性度と組織學的所見** 70例の子宮頸部扁平上皮細胞癌の組織學的所見及び其の惡性度を對比觀察したるに次の如し。

先、組織學的所見を3大別し、癌細胞、間質、並に浸潤細胞に就て詳察せり。

癌細胞の有する組織學的因子と癌の惡性度との間に如何なる關係を有するものなり

やを觀察し、此を第3表に簡明に表示すれば次の如し(第3表)。即、核の不整、過染色度、胞體の多形性、透明度並に核の分裂像數は殆、悪性度の増加するに従ひ、増強するの傾向を示し、胞體内に於ける空胞並に顆粒は別段の意義を見出し得ざりき。

第 3 表

ブローダース悪性度	程 度	核					原 形 質			
		形の 不整度	大さの 不整度	過 染 性 度	分 裂 像 數	病的 分裂 像數	形の 不整度	大さの 不整度	境界の 不鮮明度	透 明 度
I	—				3	2				
	+	3	4	4	1	2	3	4	3	4
	++	1					1		1	
	+++									
	冊									
II	—				3	4				3
	+	10	7	12	9	11	12	11	16	9
	++	9	12	7	4	3	7	8	3	6
	+++				3	1				1
	冊									
III	—				1	1				2
	+	4	3	11	11	20	6	9	12	9
	++	21	23	13	13	9	17	21	14	15
	+++	7	6	8	6	2	9	5	6	6
	冊				1					
IV	—				2	2				
	+			2	5	9			1	4
	++	3	3	8	4	2	4	4	11	5
	+++	12	11	5	3	2	11	11	3	5
	冊		1		1					1

尙ほ間質の態度及び悪性度間の關係を見るに、第4表の如し。即ち間質に於ける結締組織の量、殊に纖維化は悪性度の増加とは相反するが如き成績を得たるも、結締組織の粘液化、粗鬆化は何等一定なる相關性を認むる能はず。尙、血管の所見に於ても、血管壁の肥厚、擴張充盈、硝子様變性は悪性度とは關係なきが如く、唯、血管腔内に於ける癌細胞の存在は、癌實質の壊死と共に、癌細胞の旺盛なる増殖を示すものなるべく、悪性度に對し、或る程度參考となり得るものゝ如し。(第4表)

間質に於ける細胞浸潤の程度及び其の種類が悪性度に如何なる關係を有するかを追究せるに、多量の多核白血球の出現は悪性度高きものに多く、一方「エオジン」嗜好白



第 4 表

ブローダース 悪性度	程 度	結 締 織					血 管			癌 質 質 の 壊 死
		纖 維 化	硝 子 様 變 性	粘 液 變 性	粗 鬆 化	量	壁 肥 厚	増 生 及 充 血	硝 子 様 變 性	
I	—	3	3	3	1		1	1	2	4
	+		1	1	1		2	1	1	
	++					1	1	2		
	+++	1			2	2			1	
	冊					1				
II	—	5	9	15	6		7	3	8	14
	+	8	6	1	8	4	7	5	8	3
	++	3	2		4	9	2	41	2	2
	+++	2	2	1	1	5	3			
	冊	1		2		1			1	
III	—	15	21	29	9	12	13	3	20	18
	+	13	9	1	12	8	10	13	8	12
	++	3	1	1	10	9	8	15	2	1
	+++	1	1		1	3	1	1	3	1
	冊									
IV	—	7	11	11	6	2	3	5	13	10
	+	7	7	3	2	9	7	3		2
	++	1	1		1	6	5	7	1	2
	+++			2				1	1	1
	冊								3	

血球は多核白血球は異なる態度を示し、良性なるもの程、其の出現率高きが如し。尙、爾餘の「プラスマ」細胞、組織球にありては、別段の意義を認むる能はず、且、*Lahm*<sup>30)</sup> 或は *Hueper*<sup>33)</sup> の云ふ鉛筆細胞に關しても、此を認むべき相關性を賦與する能はず。(第5表)

第 5 表

ブローダース 悪性度	程 度	細 胞 浸 潤					
		多核白血球	「エオジン」 嗜好白血球	淋巴細胞	「プラスマ」 細胞	鉛筆細胞	組織球
I	—	4		2	2	3	3
	+		2	2	1		1
	++					1	
	+++		1		1		
	冊		1				



II	一	12	3	2	8	17	15
	十	6	7	13	6	1	4
	++		4	3	2	1	
	+++	1	5	7	3		
	冊						
III	一	17	15	6	9	25	21
	十	10	10	17	10	3	11
	++	2	6	8	6	4	
	+++	3			6	1	
	冊		1	1	1		
IV	一	3	11	7	3	10	13
	十	3	3	6	6	1	2
	++	5			4	1	
	+++	1		2	1	2	
	冊	3	1		1	1	

## 第2節 皮膚及粘膜に於ける扁平上皮細胞癌に就て

第1項 性並に年齢的分布と發生狀態に就て 子宮頸部を除く全身の皮膚及び粘膜に於ける扁平上皮細胞癌 94 例に就て、其の性別的並に年齢的分布狀態を觀察せるに、其の結果は次の如し。

- (1) 皮膚癌、49 例、内♂38 例、♀11 例にして、總數の略々半數を占め首位にあり。  
 (2) 陰莖癌 17 例にして、總數の 10% を算し次位を占め、(3) 眼瞼癌 8 例 (9%)、(4) 齒齦癌 7 例 (8%)、(5) 舌癌 4 例 (4%)、(6) 鼻腔癌 4 例 (4%)、(7) 口唇癌 2 例 (2%)、(8) 口蓋癌、(9) 咽喉癌、(10) 耳癌各 1 例 (1%) の順なり。(第 6 表)

第 6 表

種 類	性別	ブローダース惡性度				合 計		%
		I	II	III	IV			
1. 皮 膚	♂	2	13	18	5	38	49	52%
	♀	0	2	5	4	11		
2. 陰 莖	♂	2	7	5	3	17	17	18%
	♀							
3. 眼 瞼	♂		1	5	2	8	8	9%
	♀							
4. 齒 齦	♂		1	2	1	4	7	8%
	♀		1	2		3		
5. 鼻 腔	♂		1	1		2	4	4%
	♀			2		2		
6. 舌	♂		2	2		4	4	4%
	♀							

7. 口 脣	♂			1	1	2	2	2%
	♀							
8. 咽 喉	♂			1		1	1	1%
	♀							
9. 口 蓋	♂			1		1	1	1%
	♀							
10. 耳 部	♂			1		1	1	1%
	♀							
合 計		4	29	45	16	94	94	
%		4%	31%	48%	17%	100%	100%	

之等 94 例に於ける平均年齢は 47.9 歳なり。

更に 94 例に就て、Broders 分類をなしたるに 1 度 4 例(4%)、2 度 29 例(31%)、3 度 45 例(48%)、4 度 16 例(17%)なり。即 3 度が略々例数の半分を占むるを知れり。

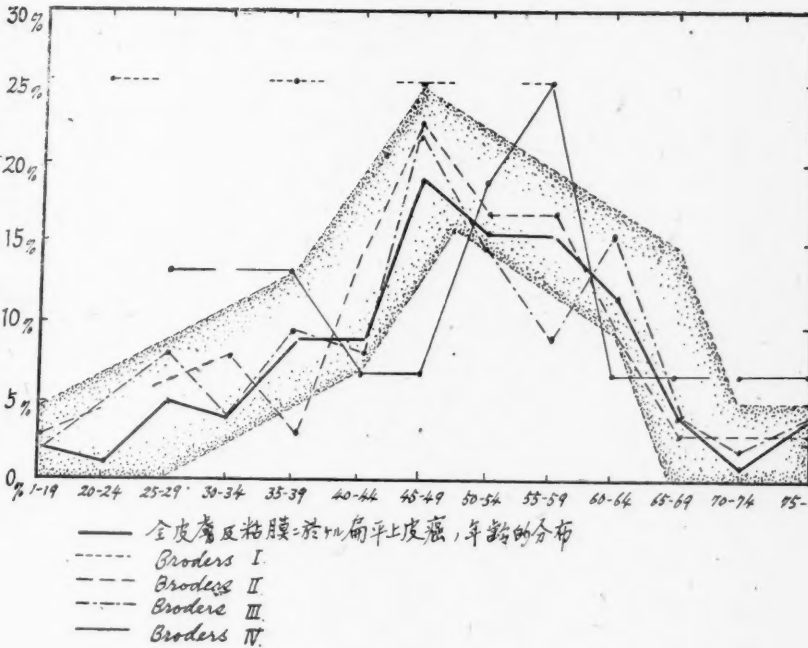
此時に於ける、各度の平均年齢を見たるに、1 度♂42.5 歳、2 度♂50.1 歳、♀41.5 歳、3 度♂51.9 歳、♀42.3 歳、4 度♂49.3 歳、♀52.8 歳なり。(第 7 表)

第 7 表

ブロードース 悪性度	性別	1~19	20~24	25~29	30~34	35~39	40~44	45~49	50~54	55~59	60~64	65~69	70~74	75~	合 計	%
		↑		1			1		1		1					
Ⅰ	♀														4	0%
	↑	1			1	1	3	4	5	5	3	1		1	25	27%
Ⅱ	♀				1		1	2							4	4%
	↑	1			2	3	3	8	5	2	7	2	1	2	36	38%
Ⅲ	♀			3		1		2	1	2					9	10%
	↑			1		2	1	1	2	2		1		1	11	12%
Ⅳ	♀			1					1	2	1				5	5%
	合 計	2	1	5	4	8	8	18	14	14	11	4	1	4	94	100%
%	2%	1%	5%	4%	8%	8%	19%	16%	16%	12%	4%	1%	4%			

尙、5 歳別より見たる年齢的分布状態を見るに、第 8 表に示すが如く、20 歳代より漸次増加し、45~49 歳に至りて、略々 20% を示し最高位に達し、50~54、55~59 歳代にありては、稍々減少し、以後急減の傾向を採れり。

第 8 表



**第2項 組織學的惡性度に就て** 子宮頸部を除きたる全身の皮膚竝に粘膜に發生せる扁平上皮細胞癌の有する組織學的所見を追究するに共に、此が惡性度間の關係を攻究せり。

先前章に於て述べたるが如く、癌細胞自體の組織學的所見にありては、核の不整、過染性、核の分裂像、胞體の多形性、透明度は大體に於て惡性度に比例するが如き傾向を取り、胞體內の顆粒竝に空胞の存在は、別段の意義を見出し得ず。(第9表)

間質の態度を見るに、結締織の量、竝に纖維化は大體に於て、惡性度とは相反するが如き所見を取りしも、結締織の硝子樣變性、粗鬆化及び粘液變性に於ては、一定の所見を認むる事能はず。間質に於ける血管に於ても、惡性度との間に相關性を認むる能はず。唯血管腔内の癌細胞栓塞は、癌實質の壞死と共に惡性度に比例して増加するの傾向を示したり。(第10表)

第 9 表

ブローダース悪性度	程 度	核					原 形 質			
		形の 不整度	大さの 不整度	過 染 性 度	分 裂 像 數	病的 分裂 像數	形の 不整度	大さの 不整度	境界の 不鮮明度	透 明 度
I	—				3	3			1	1
	+	4	4	4	1	1	4	4	3	3
	++									
	+++									
	冊									
II	—				13	13			8	7
	+	26	24	19	26	16	23	26	21	22
	++	3	5	10			6	3		
	+++									
	冊									
III	—				2	2			4	6
	+	2	8	4	29	30	2	8	29	18
	++	42	36	29	11	10	42	36	12	16
	+++	1	1	12	3	3	1	1		5
	冊									
IV	—				1	1				1
	+				1	1			14	5
	++	1	4	5	5	5	4	4	9	7
	+++	14	11	9	6	6	11	11	2	3
	冊	1	1	2	3	3	1	1	1	

第 10 表

ブローダース悪性度	程 度	結 締 織					血 管			癌 質 質 の 壊 死
		線 維 化	硝 子 様 變 性	粘 液 變 性	粗 鬆 化	量	壁 肥 厚	増 生 及 充 血	硝 子 様 變 性	
I	—		3	3	1				1	3
	+	1	1	1	1		4		3	
	++	2	1		1	4				1
	+++									
	冊									
II	—	5	25	16	11		13	3	22	10
	+	11	2	9	9	2	15	20	4	11
	++	7	2	3	5	10	1	6	3	6

	冊	6	1	4	17				2
	冊								
Ⅲ	一	12	41	38	24	1	24	15	32
	+	25	4	6	19	15	19	20	10
	++	5		1	2	18	2	9	3
	+++	3				11		1	
	冊								
Ⅳ	一	6	13	16	9	2	6		15
	+	10	3		7	8	9	4	15
	++					2	1	6	1
	+++					4		6	6
	冊								

浸潤細胞の出現態度と悪性度との関係を見るに、「エオジン」嗜好白血球は良性なる程、出現率高く、多核白血球は此とは反対に、悪性度に平行して、其の出現度を増せり。尙「プラスマ」細胞竝に組織球にありては、別段の相関性を示さず。

第 11 表

ブローダーズ 悪性度	程度	細胞浸潤				
		多核白血球	「エオジン」 嗜好白血球	淋巴細胞	「プラスマ」 細胞	組織球
Ⅰ	一	4	1	1	1	3
	+			1	3	1
	++		1	2		
	+++		2			
	冊					
Ⅱ	一	2	6	8	1	2
	+	3	4	17	4	6
	++	3	9	3	10	2
	+++	1	8	1	4	
	冊		2			
Ⅲ	一	19	30	7	7	36
	+	11	12	19	19	9
	++	7	3	17	11	
	+++	7		2	8	
	冊					
Ⅳ	一	2	12	1	2	12
	+	4	4	8	4	4
	++	2		5	6	
	+++	8		2	3	
	冊				1	

## 第3章 總括竝に考按

前章に於て述べたる成績を文献により按するに、子宮頸部に於ける扁平上皮癌にあ

りても、全身の皮膚竝に粘膜に於ける扁平上皮癌に於ても、何れも他の癌腫に比し、遙かに早期に發生するものにして、年齢的竝に性別的分布状態に於て、略々先進諸家の報告せし所と同一なるを以て、唯、諸氏の報告と異なる所を見注目すべき點のみを略述するに止めんす。

子宮頸部の扁平上皮癌、全身の皮膚及び粘膜に於ける扁平上皮癌の何れに於ても、*Broders* 第3度が最高率を占め、第2度、第4度及び第1度の順位にあり、斯くの如き成績は *Broders*<sup>8)</sup> 及び *Hueper*<sup>33)</sup> の成績と異なる所なり。

尙、子宮頸部に於ける扁平上皮癌 70 例を、各々 *Broders*<sup>8)</sup> 法竝に *Hueper*<sup>33)</sup> 法に依り分類せるに、其の成績は、殆ど酷似せる所見を呈し、兩者間に大なる差を認むる能はず。故に、余等は、少くも扁平上皮癌にありて、煩雜なる *Hueper* 法を利用するよりも、*Broders* 法の方が簡明なるものなりと思惟す。

前章に述べたるが如く、悪性度及び其の組織學的特徴の間には、略々一定の相關性を認め得るものなり。即ち子宮頸部に發生せる扁平上皮癌、皮膚竝に粘膜に發生せる扁平上皮癌に於ても共通なる組織學的條件によりて悪性度が判定せらるゝを知れり。即ち、何れに於ても、核の過染性、核の分裂像、細胞の多形性、胞體の透明度は癌の悪性度に比例し、間質の態度にありては、多核白血球の出現は悪性度に比例するも、「エオジン」嗜好白血球の浸潤度は、此と相反するが如き結果を得たり。尙、結締組織の量竝に纖維化は、其の豫後佳良なるを示し、血管内に認めらるゝ癌細胞の存在及び癌實質の壊死は、悪性度の高きを示せり。以上の點より考ふれば、明かに、扁平上皮癌は、其の發生部位の如何に不拘、常に同一の組織學的因子に依り、悪性度が判定せらるゝを知るなり。

今、癌の有する組織學的所見に就て述べれば次の如し。

**癌細胞の形態學的所見** 癌實質を形成する癌細胞自體の有する組織學的特徴を闡明するのが最も緊要なるは言を俟たず。

癌細胞に於ても、核、(1)核の大きさ、形状の不整度、(2)核の過染性、(3)核と原形質との比、(4)核の分裂像數、原形質、(1)原形質の大きさ、形の不整度、(2)染著性、(3)胞體內の顆粒及び空胞の存在、(4)胞體境界の鮮明度に就き追求するの要あり。核に見らるゝ大きさ及び形の不整度は胞體の大きさ及び形の不整度と相伴ひて、細胞の *Polymorphie* を形成するものにして、組織學的悪性度に於ける一指標たるや明かなり。癌腫が其の臓器或は組織を構成すべき上皮細胞が未熟なる形態を取りて自律的に、然も、無制限的に増殖するを主體となすものなれば、自ら癌細胞が旺盛なる増殖を営むために

は、核及び胞體の形狀に或る不均齊にして且、不規則なる形態を出現すべきは容易に想像し得る所なり。

尙、核に於ける Hyperchromatose に関しては *Hansemann*<sup>31)32)</sup> に依りて注意を喚起されし所にして、此が癌の惡性度判定に對し一定の關係を有するは *Greenough*<sup>25)</sup>、*White*<sup>76)</sup> 及び *Haagensen*<sup>28)</sup> に依り報告せられし所なり。核に於ける核染質が増加し、以て Haematoxylin に濃染する Hyperchromatose は核の分裂の際に見らるゝ一現象なれば、過染性を以て惡性度と關係ありとせしは、首肯するに足る。余等も又、此の Hyperchromatose に就き追究せるに、此の度高きもの程、惡性度高く、其の豫後の不良なるを示したり。故に過染性は、或る程度迄、惡性度判定に關與すべき組織學的特徴なりと思惟するものなり。

**核の分裂像數** 癌の組織學的惡性度を追究せる者は誰もが、核の分裂像を以て最も主なる目標となすものなり。勿論、核の非對稱性分裂が惡性腫瘍に特有なる所見は *Hansemann*<sup>31)32)</sup> に依り認められし事實なり。然れども、氏<sup>31)32)</sup> は此の非對稱性分裂は惡性腫瘍にのみ現はるゝ一特異現象に非ずとせしも、惡性腫瘍に於ける非對稱性核分裂の位置が依然重要視され居るは言を俟たず。

癌が細胞の旺盛なる異型の増殖を主體となすものなれば、胞體増殖の指標たる核分裂、殊に、病的分裂像は、或る程度迄、其の癌の惡性度を代表するものと見做して可ならん。核分裂殊に、病的分裂は、此の方面の研究に従事せる者の等しく指摘せる組織學的要素なり。而して、此等の分裂像を表現するに當りては、*Haagensen*<sup>28)</sup> 法を採用するを普通とす。即、此の法は、Zeiss 乾式 10×40 擴大視野に現はるゝ核分裂の平均數を以て表現するなり。余等は、斯くの如く 5 視野以上の核分裂像數の平均よりも、顯微鏡視野中に現はるゝ分裂像中、最多數なるものゝ 2 視野に就き、平均値を求め、此を以て表現するが妥當に非ずやと考ふるものなり。

は、我々が標本を作成するに際し、多くの場合、肉眼的に癌腫と思はるゝ部位の小切片を摘出し、鏡檢するが故に、其の部位が癌細胞の増殖著明ならざる部位に該當せるやも計り知れずと例へ、標本作成部位が最も旺盛なるものと見做すとも、毫も、不合理なるものとは考へざる所なり。故に、余等は *Haagensen*<sup>28)</sup> 法に於て、唯、多數の視野中に於ける分裂像數を平均するよりも、最も多數出現する視野の者に就き平均値を求むるが妥當なりと思惟するものなり。余等の成績より見れば、明かに核分裂像數は或程度迄、惡性度に比例するを知ると共に、此が惡性度判定に重要不可欠なる組織學的因子たるを知れり。



核の大きさに就ても、*Haagensen*<sup>28)</sup>は、核の小なる乳癌は、大なるものより良性なりとなし、*Polugay*<sup>57)</sup>は、子宮癌に於ては、分化度の低きものに於て、核の小なるもの多しと云へり。斯くの如く、核の大きさが、悪性度に緊密なる関係があるかは、疑問なるも、其の臓器、組織に従ひて、核の大小が相異なる癌の生物學的條件を提示するは興味あるものと云ふべし。然し乍ら、扁平上皮癌に於ては、核の大きさに對して一定の價値を賦與するには未だ早計なるべく、余等の成績よりすれば、一定の關係を認むる能はざるものと見做すものなり。

**核と原形質との比** 癌に於ては、一般に胞體間の境界不鮮明なるもの多きため、核と原形質との比を算定するは困難なるものなり。余等も、核並に原形質の比を、數字的に算定せんと割てしも、甚だ困難なるを以て、目測を以てなせり。然も一定の比は見出し得ず、此が悪性度に對し重要な關聯のあるとは考へざるなり。尙ほ此が胞體の多形性に包含さるべきものとみ思惟するものなり。

細胞境界の鮮明度を *Hueper*<sup>28)</sup>は、彼の組織學的惡性係數の中に算入したるを見るも、癌に於て、其の胞體間の境界明確性を缺く如く、且、此の條件は細胞の多形性中に包含さるべきものとみ思ふ所なり。尙、此等が悪性度判定に關係なきは、余等の成績より明かなり。

**原形質** 胞體の大きさに關しては、乳癌或は胃癌に於て、大細胞性のものが小細胞性のものに比し惡性なりと説く者も、小細胞性のものが、大細胞性のものに比し、惡性なりと反對するものありて定説なきも、最近に至りては、胞體の大きさは豫後に關係少きものと見做すもの多し。尙、扁平上皮癌に於ては、胃癌或は乳癌に見らるゝが如く、胞體に斯る著明なる形態的差異を齎すこと稀なるを以て、扁平上皮癌に於ける胞體の大きさは重要な意義なきものとみ思惟するものなり。

**透明性** 癌細胞の染色度の減弱は惡性度高きものに見らるゝは、*Evans* 及び *Hueper*<sup>28)</sup>の認むる所なり。余等の成績によるも、癌細胞原形質の透明度は、其の惡性度に比例するものゝ如し。扁平上皮細胞癌に於ける核並原形質の染色性は一定の相關性を認むるものにして、核分裂多き部或は此の隣接部が悪性度高きものにありては、核小體鮮明にして、核染質は、粗大、且、核及び胞體が著しく透明性を帶びたるを見るなり。川中止<sup>84)</sup>は以上の所見の外に、核並胞體大なるものが惡性度高きものと見做したり。

以上述べたるが如き所見は、旺盛なる癌細胞の増殖と一定の關係あるは勿論にして、此が核分裂の前期の準備期とも考へらるゝ故なり。故に扁平上皮癌の惡性度判定には一應參考となすべき要素なりとみ思惟す。



**顆粒及び空胞** 癌細胞内に存する顆粒並空胞の存在が問題となるは、一定の分泌機能を持つ腺組織なり。腺細胞癌に於ける之等の存在は、良性と見做さるゝ所なり。

**基質の組織學的所見** 癌の基質に最も關心を拂ひしは、MacCarty<sup>(43)(44)</sup>にして、淋巴瘤球の浸潤、基質の纖維化及び硝子様變性は、恰も結核性結節竈に見らるゝが如き現象と酷似せるを以て、癌に對する防禦的因子と見做したり。

MacCarty<sup>(43)(44)</sup>の説は、一時 Flothow<sup>(22)</sup>に依りて支持せられしも、其後 Greencough<sup>(25)</sup>及び Evans<sup>(19)</sup>に依りて、豫後上意義を認むる能はずと見做す者多きに至れり。然れども、基質に於ける結締組織並に浸潤細胞に關しては、定説なきが如きも、尙多くの注目を惹く所あり。

**結締組織** 癌實質に對し、基質の大部分を構成せる結締組織が一般に防禦的因子なりと見做され、且、結締組織に富める癌の豫後は、比較的良好なりと見做されたるも、近時此の方面の研究進むに従ひ、此に固執する能はざるは一般臨牀家の認むる所なり。結締組織は、核の分裂像の如くに癌の悪性度を判定する上に於て、決定的條件なりと斷定するは困難なりと思惟す。尙結締組織の粗鬆化或は粘液變性の如きは、此が悪性度判定には意義を見出し得ざる所なり。諸家の成績と同じく余等の成績に於ても、結締組織の量と纖維化は、悪性度低きを示すが如し。

間質に見らるゝ血管の所見、即ち血管壁の肥厚、新生血管の増生、並に擴張充盈の如きは、悪性度に對し遙かに輕視さるゝ可きものならんかと思惟するものなり。唯、血管中に見らるゝ癌細胞の存在は、癌實質の壞死と共に、癌細胞の旺盛なる増殖と他の臓器への轉移性を有するものなるべく、一應參考となすべき組織學的因子ならんと思惟す。

**浸潤細胞** 癌實質或は間質中に出現する細胞の浸潤は、極めて興味を惹く所にして Hansemann<sup>(31)(32)</sup>は小圓形細胞の浸潤は、防禦的組織反應の表現なりとし Fraenkel<sup>(23)</sup>は細胞の浸潤は、癌細胞と同様、其の壞死に依りて一種の酵素を生じ、更に破壊作用を促進し、或は一方、壞死及び變性を起し、其の吸收消失に當りては、極めて緩慢に作用するが故に浸潤細胞には、防禦的意義を認むる能はずとせり。

癌組織の基質或は實質に浸潤せる細胞の種類として、多核白血球、「エोजン」嗜好白血球、「プラスマ」細胞、淋巴瘤球、肥胖細胞、組織球並に鉛筆細胞を擧ぐ得べし。

勿論浸潤細胞の出現の悉くを防禦的表現とは解し難し。此等の細胞の種類、出現程度並に浸潤の形式にありても、亦多大なる意義を有すべきは明かなり。然れども、就中最も注目すべきは、淋巴瘤球、「エोजン」嗜好白血球及び鉛筆細胞なり。

**淋巴細胞** 淋巴細胞の出現を良性の徴なりと認むる者多きも、余等の成績よりすれば、淋巴細胞の浸潤が、必ずしも良性を示すものとは認め得ず、且扁平上皮細胞癌殊に子宮頸部癌を追究せる者にありては、余等の得たる結果と同様の者、殆其の大多數なり。之を見るに扁平上皮細胞癌に於ける淋巴細胞の浸潤は、其の豫後に大なる影響を及ぼさざるものと如し。

「**エオジン**」嗜好白血球 浸潤細胞中最も注意を喚起するは、「エオジン」嗜好白血球の態度なりとす。就中、子宮頸部癌に於ける本細胞の意義に關しては、可成り興味ある多數の業績を見るなり。

此等の業績を總括し略述すれば、「エオジン」嗜好白血球は、癌發育の早期に出現するものにして、癌組織の壞死を來すや、其の變化を來せる周邊部より消失し始め、癌の發育大なる時は消失し、之を認むる能はずと云ふ。故に「エオジン」嗜好白血球が成熟癌に著明なる出現を示すものにして、其の豫後は良性なりと云はるゝものなり。(Lahm<sup>39</sup>, Schoch<sup>71</sup>, Boehm 及び Zweifel<sup>4</sup>, Feldbauch<sup>24</sup>)。

一方、Pavlovsky 及 Widakowich<sup>53</sup>は「エオジン」嗜好白血球は、細菌に對する貪喰細胞の如き役割を癌細胞に對し、なすものにして、多分に防禦的意義を藏するものなりと云へり。要之、此の「エオジン」嗜好白血球の集簇は、防禦的能力の旺盛なるを指示するは明かなる所なり。余等の成績に依りて見れば、惡性度高きものに於て、多核白血球の出現高度なり。此恐らく癌實質壞死部周圍に吸收的意義を以て出現するものならんかと思惟す。斯く見る時、多核白血球は、惡性度に關し、意義を有せざるが如し。

「**プラスマ**」細胞 「プラスマ」細胞と惡性度に關しては、今迄の文獻に依れば、一定の關係なきが如く、且余等の成績にありても、略々同様の成績を得たり。此の「プラスマ」細胞の出現が極めて不安定にして、癌の早期に出現するも、後には全く消失する傾向ありて、我々が臨牀上、標本別出時或は手術時には本細胞の態度を追究するに困難にして、惡性度判定には用ひ難し。

**組織球並に肥胖細胞** 兩者は、其の出現稀にして、且少數にして、其の出現も極めて不安定なる故に其の重要性を認め得ず。

**鉛筆細胞** 鉛筆細胞を始めて記載せしは Lahm<sup>39</sup>にして、氏は子宮頸部癌に於て、濃染性核を有する細長き細胞にして、恰も癌細胞に潛入するが如き觀を呈する特殊なる細胞を發見し、Carzinomatogene Stützellen と命名し、158例の子宮頸部癌に於て、62例の多數に就き本細胞を發見し、斯る例は、其の豫後良好なるものなりと報告

せり。一方 Hueper<sup>33)</sup>の追試ありて、氏の組織學的惡性係數中に算入し、此の細胞を重要視し、鉛筆細胞の存在は、自然治癒の可能性多く、且、手術後の豫後も良好なりと云へり。

然れども、佐伯<sup>82)</sup>、若月<sup>89)</sup>は乳癌に於て本細胞の態度を追究せるに、極少數例に於て、之を認め得たるのみにて、豫後を云々する價值を有するものに非ずと云へり。

余等の成績より見るに、子宮頸部癌に於ける鉛筆細胞の存在は、Lahm<sup>39)</sup>の云へるが如く其の出現多きものに非ず。出現すれども其の數極めて少き結果を得たり。

Lahm<sup>39)</sup>は、鉛筆細胞の本態に關しては未明に屬するものとみなし、之に關し詳察せる業績を未だ見ざるも、余等の成績に依れば本細胞の出現が乳腺に子宮頸部の如き腺組織を有する臓器に存在するこゝ、或は其の出現が不安定にして、且多數ならざるこゝ、更に鉛筆細胞の持つ組織學的構造、即、本細胞が「ヘマトキシリン」に濃染し、其の形が細長き紡錘形或は細長き梨子狀を呈し、濃染せる細長き核を藏せるに、原形質と明かに區分し得ざるの所見よりすれば、或は Lahm<sup>39)</sup>の云ふ鉛筆細胞は腺組織に於て、腺上皮細胞の支柱組織と見做されて居る Myoepithel に其の像酷似するものと思惟するものなり。

Lahm<sup>39)</sup>が本細胞が恰も癌細胞中に潛入するが如き態度を取れりと報告せしも、子宮頸部或は乳腺に於ける腺上皮細胞基底部或は腺上皮細胞間に存せし Myoepithel が癌細胞の侵襲を受け、最後迄殘存し、或程度迄、癌細胞に依る壓迫性變性を蒙れるものと解すれば何等矛盾を生ぜざるが如く思惟するものなり。

要之、本細胞の發生母地並に其生物學的意義の不明なる限り、Borst<sup>5)</sup>の説くが如く、少くとも、此の鉛筆細胞に防禦的意義は認め難し。

**細胞の分化と Broders 法の位置** 癌の豫後を臨牀的所見より、或は組織學的所見より推知せんし幾多の業績を見るに至れり。

Ewing<sup>21)</sup>は癌の組織學的構造と臨牀的經過との間には、或る程度迄平行するものなる故に、豫後判定の目的に、組織學的所見より癌の惡性度を研究するは必要なるも、亦一面に於て臨牀的條件に影響さるゝこゝ大なれば、癌の惡性度を論ずるには、多大の注意を要すと云へり。緒方<sup>8)</sup>も、腫瘍の良惡性は癌の有する生物學的性狀なる故に、此の性狀の全部が組織像に現はれざるは勿論にして、爲に癌の豫後は、組織學的所見の他に、尙、臨牀的所見を綜合するこゝによりて、價值あるものなりと云へり。要之、現今、我々は癌の組織學的惡性度判定に或程度迄の利用價值と信頼性を認めて居る現狀なり。

一方、癌の發生が或る臓器及び組織に於て、其の臓器又は組織を構成する固有なる上皮細胞の未熟なるものが無制限的に増殖するを意味し、且、上皮細胞が、其の組織臓器に固有なる上皮細胞としての形態を取るに至る迄には、必ず胎生期の未熟なる形態より漸次一定の胎生學的發育過程を経て成熟せるものへ移行するものなるを考ふれば、確かに、*Haagensen*<sup>28)</sup> の *Anaplasie* 説も亦、*Broders*<sup>5)(8)(9)(8)(10)(11)(12)(13)</sup> の云ふ細胞の分化も、茲に根據を置きしものを見做すべきものなり。

*Broders* が多年間、追求せる癌の惡性度に關する業績が其の殆全部が極めて多數例の全身各臓器或は部位に於ける扁平上皮癌を中心とし、其等の手術後5或は10年に於ける生死を確め、以て、氏の細胞分化度に依る癌の分類法と對比觀察する時は、本法極めて確實にして、利用價值あるは氏の強調する所なり。而して、現今各臓器に於ける癌の組織學的惡性度判定には諸種の法存するも、扁平上皮癌に於ける *Broders* 法の如き優秀なる法は未だ存せざるが如し。余等も極めて少數例乍ら、子宮頸部癌並に皮膚癌に就き、*Broders* 法と其の豫後を追求せるに、惡性度高き例に於ては、手術後6ヶ月乃至1年以内に死亡したるもの殆大多數にして、惡性度低き例にありては、手術後再發を見ずして生存せるもの多し。

我々が *Broders* 法の利用に際し、考慮すべきは癌の豫後は發生せる臓器の生理的機能、發生せる位置、固有なる組織學的構造が此に關係すべきは明かなり。就中組織學的要因に有りても勿論或る程度迄癌細胞の性狀が癌の惡性度を決定するに重要なものなり。又、臓器に於ける間質の或る種の細胞浸潤が全く其の癌の豫後は無關係なるに反し、同種細胞の浸潤が他の臓器に於ては防禦的反應を示し、惡性度と密接なる關係を有するを知るものあり。扁平上皮細胞癌に於ては「エオジン」嗜好白血球の出現は、其の癌の豫後と極めて密接なる相關性を示すことあるは既に述べたる所なり。

尙、*Broders* 法が他の臓器癌に適用さるゝ時は、異論多きは、既に、多くの學者によりて報告せられし所なるも、余等は以上記せるが如き理由により、癌惡性度判定法は、各臓器別毎に各々異なる組織學的要約に依りて支配さるべきものと信ずるものなり。而して扁平上皮細胞癌の組織學的惡性度判定には *Broders* 法に或程度迄信頼性を認めて可なるべく、且、扁平上皮細胞癌の惡性度は、其の發生部位の如何を問はず、常に同一なる組織學的條件に依り左右さるゝものなりと思惟す。

## 結 論

1. 子宮頸部に於ける70例の扁平上皮癌、全身の皮膚並に粘膜に於ける94例の扁

平上皮癌に就き、其の年齢的並に性別的分布状態を考察し、此等の有する組織學的所見と悪性度に就き攻究せり。

2. 扁平上皮癌に於ける「エオジン」嗜好白血球の出現は、其の悪性度と反比例す。

3. 扁平上皮癌は、其の發生部位如何を問はず、其の組織學的悪性度は、常に同一なる組織學的因子に因り左右さるゝものなり。

4. 扁平上皮癌の組織學的悪性度判定には、*Broders* 法が利用價值あるものと思惟するものなり。

脱稿に際し御指導と御校閲の勞を賜はりし恩師伊東日善教授に深く感謝申し上げ。

### 主要参考文献

- 1) *Alter*, J. Med. Research, 11, 241, 1919.
- 2) *Aschner*, Surg. Gynec. & Obst., 52, 979, 1931.
- 3) *Balfour*, Collected Papers of the Mayo Clinic and the Mayo Foundation, 23, 80, 1931.
- 4) *Bohm und Zweifel*, Zbl. f. Cynek., 50, 30, 1926.
- 5) *Borst*, Zschr. f. Krebsf., 40, 3, 1933.
- 6) *Broders*, J. A. M. A., 72, 656, 1920.
- 7) *Broders*, J. A. M. A., 73, 141, 1921.
- 8) *Broders*, Ann. Surg., 75, 574, 1922.
- 9) *Broders*, Arch. Surg., 11, 43, 1925.
- 10) *Broders*, Am. J. Roent. & Rad. Theraph., 17, 90, 1927.
- 11) *Broders and Vinson*, Collected Papers of the Mayo Clinic and the Mayo Foundation, 20, 10, 1928.
- 12) *Broders*, Collected Papers of the Mayo Clinic and the Mayo Foundation, 16, 1165, 1924.
- 13) *Broders*, Collected Papers of the Mayo Clinic and the Mayo Foundation, 17, 973, 1925.
- 14) *Crossen and Newell*, Collected Papers of the Mayo Clinic and the Mayo Foundation, 23, 777, 1931.
- 15) *Crenshaw*, Collected Papers of the Mayo Clinic and the Mayo Foundation, 17, 380, 1925.
- 16) *Cabot*, Surg. Gynec. & Obst., 46, 57, 1907.
- 17) *Cheatle and Cuter*, Arch. Surg., 20, 569, 1930.
- 18) *Dukes*, J. Path. and Bact., 35, 323, 1932.
- 19) *Epans*, Am. J. Cancer, 19, 328, 1933.
- 20) *Erhardt*, Zit. nach Greenough (25).
- 21) *Ewing*, Neoplastic Disease, 3 Edition, 1928.
- 22) *Flothow*, Surg. Gynec. & Obst., 96, 789, 1928.
- 23) *Fränkel*, Zbl. f. Gynek., Nr. 14, 1926.
- 24) *Feldbauch*, Virchow's Arch., 161, 1, 1900.
- 25) *Greenough*, J. Cancer Research, 9, 433, 1925.
- 26) *Grinnel*, Ann. Surg., 109, 500, 1939.
- 27) *Greenough, Simmonds and Bonney*, Ann. Surg., 46, 20, 1907.
- 28) *Haagensen*, Am. J. Cancer, 19, 285, 1933.
- 29) *Harrington*, Am. J. Cancer, 19, 56, 1933.
- 30) *Harrington*, Surg. Gynec. & Obst., 56, 438, 1933.
- 31) *Hanse mann*, Virchow's Arch., 119, 299, 1890.
- 32) *Hanse mann*, Virchow's Arch., 129, 436, 1892.
- 33) *Hueper*, Surg. Gynec. & Obst., 67, 502, 1928.
- 34) *Heilberg*, Virchow's Arch., 234, 469, 1921.
- 35) *Iselin*, Schw. M. W., 22, 26, 1920.
- 36) *Karsner and Clark*, Am. J. Cancer, 16, 933, 1932.
- 37) *Lee and Stubenbord*, Surg. Gynec. & Obst., 59, 841, 1931.
- 38) *Lindenberg*, Dtsch. Zschr. f. Chir., 128, 156, 1914.
- 39) *Lahm*, Strahlentherapie, 25, 22, 1927.
- 40)

- Mathews, Ann. Surg., 98, 635. 41) Marshall, Zit. nach Hueper (33). 42) MacCarty, Surg. Gynec. & Obst., 18, 284, 1914. 43) MacCarty, Ann. Surg., 76, 9, 1922. 44) MacCarty, J. Lab. and Clinic Med., 8, 42, 1922. 45) Martzloff, Bulletin of the Hohns Hopkins Hospital, 34, 141, 184, 1923. 46) Maes, Ann. Surg., 98, 619, 1933. 47) MacKenzie, J. Urol., 19, 169, 1925. 48) Mahle, Surg. Gynec. & Obst., 36, 385, 1923, 49) Norris, Surg. Gynec. & Obst., 58, 458, 1934. 50) Ngai, Am. J. Cancer, 19, 259, 1933. 51) Pfahler, Am. J. Roent., 14, 550, 1925. 52) Perry, Brit. J. Surg., 13, 39, 1925-1926. 53) Paclovsky and Widakowich, J. A. M. A., 87, 981, 1926. 54) Palmer and Walter, Ann. Int. Med., 13, 317, 1934. 55) Pemberton and Fricke, Collected of the Mayo Clinic and the Mayo Foundation, 23, 575, 1931. 56) Powell, J. Cancer Research, 7, 371, 1922. 57) Polugyoy, Zschr. f. Krebsf., 32, 251, 1925. 58) Robert, Surg. Gynec. & Obst., 73, 14, 1941. 59) Rankin, Collected Papers of the Mayo Clinic and the Mayo Foundation, 19, 387, 1927. 60) Stubenbord, Surg. Gynec. & Obst., 52, 1001, 1931. 61) Smith and Bartlett, Surg. Gynec. & Obst., 48, 314, 1929. 62) Stephan, Zit. nach Hueper (33). 63) Steinthal, Brunn's Beitr., 47, 226, 1905. 64) Salomon, Arch. f. klin. Chir., 101, 573, 1913. 65) Schindlers, Smiths and Dailey, Surg. Gynec. & Obst., 73, 1, 1941. 66) Stewart and Spies, Am. J. Path., 5, 109, 1929. 67) Scholl, Surg. Gynec. & Obst., 34, 189, 1922. 68) Scott and Mackey, New York State J. Med., 27, 939, 1927. 69) Schmitz and Plaut, Arch. Path. Lab. Med., 3, 240, 1929. 70) Shields, Arch. Path., 12, 783, 1931. 71) Schoch, Münch. M. W., 380, 1925. 72) Sophian, Ann. Surg., 102, 224, 1935. 73) Sokoloff, J. Am. Research, 7, 395, 1922. 74) Toro, Zschr. f. Krebsf., 102, 224, 1935. 75) Whiple and Raiford, Surg. Gynec. & Obst., 59, 397, 1934. 76) White, Ann. Surg., 86, 695, 1927. 77) Wintz, Strahlentherapie, 33, 456, 1923. 78) Warren, Shields and Hoerr, Surg. Gynec. & Obst., 69, 726, 1939. 79) 太田, 慶應醫學, 第10卷, 第327頁, 昭和5年. 80) 緒方, 癌, 第30卷, 第689頁, 昭和5年. 81) 佐伯, 東京醫學會雜誌, 第52卷, 第191頁, 昭和13年. 82) 佐伯, 東京醫學會雜誌, 第52卷, 第925頁, 昭和13年. 83) 河野, 大阪醫事新誌, 第6卷, 第1611頁, 昭和10年. 84) 川中止, 癌, 第31卷, 第39頁, 昭和15年. 85) 立石, 日本婦人科學會雜誌, 第25卷, 第40頁, 昭和5年. 86) 立石, 東京醫事新誌, 第2583號, 第34頁, 昭和3年. 87) 宮原, 東京醫事新誌, 第2583號, 第37頁, 昭和3年. 88) 豐島, 近畿婦人科學會雜誌, 第15卷, 第346頁, 昭和7年. 89) 若月, 日新醫學, 第29年, 第2號, 第259頁, 昭和15年. 90) 佐伯, 「グレンツゲビート」 第13年, 第70頁, 昭和14年.





Fig. 1. Broders I. ツァイス 50×



Fig. 2. Broders II. ツァイス 50×



Fig. 3. Broders III. ツァイス 50×

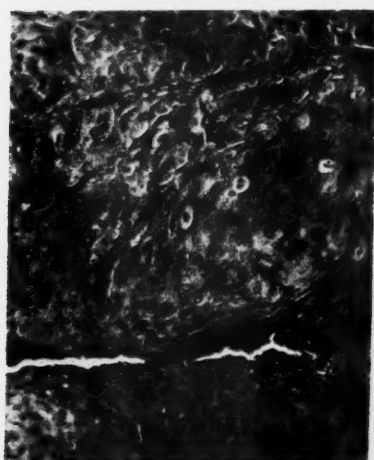


Fig. 4. Broders IV. ツァイス 84×



Fig. 5. Broders II; 間質に於ける高度のエオジン嗜好白血球の浸潤 ツァイス 84×

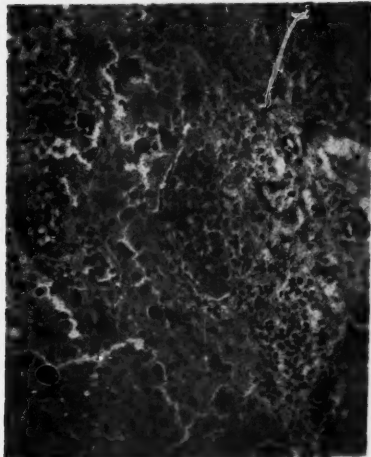
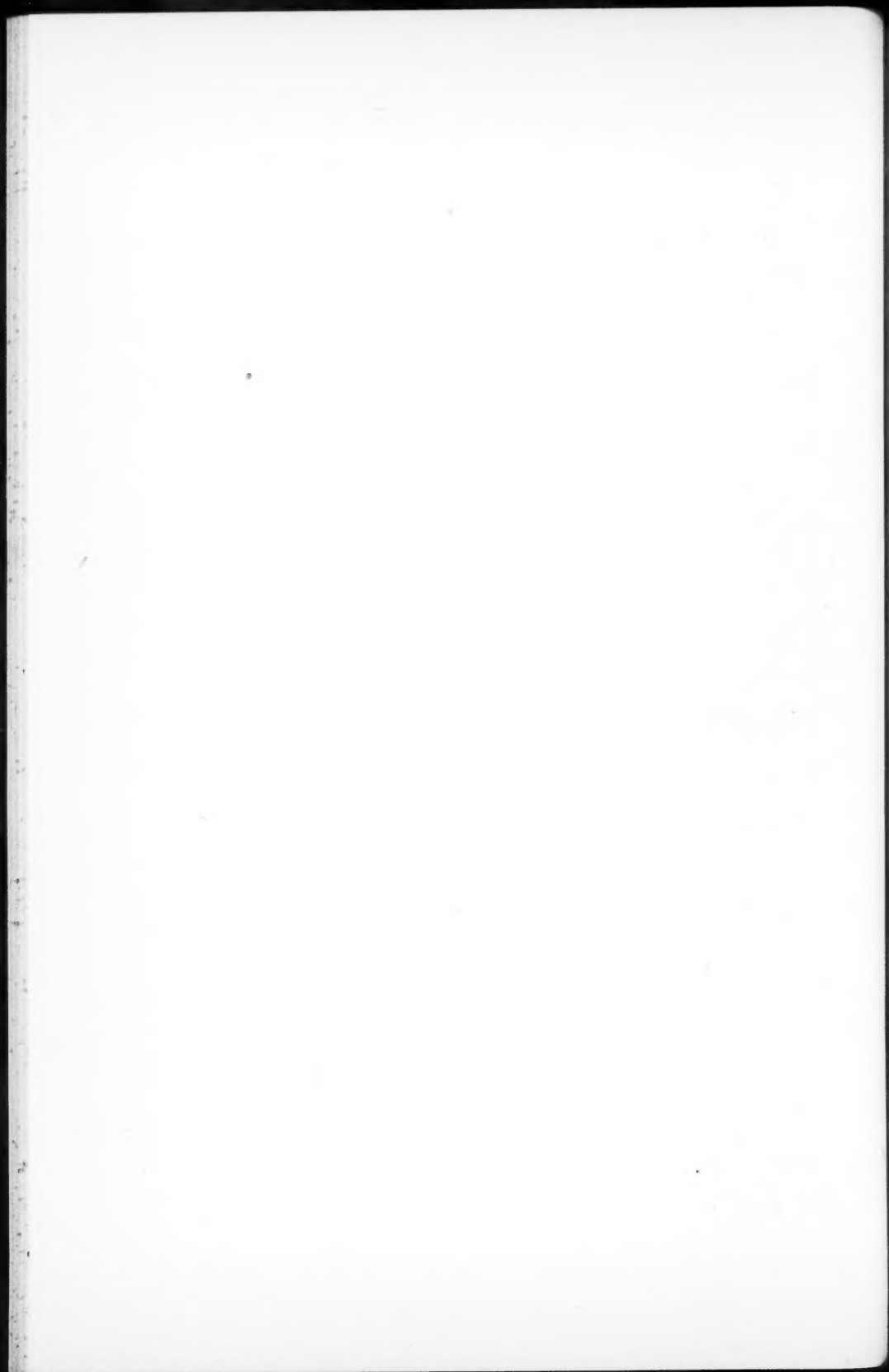


Fig. 6. Broders IV; 癌質質に於ける多核白血球の浸潤 ツァイス 84×





### Abstract

## On the Histological Malignancy of Squamous Cell Cancer

By

**Retu Ōtani and Junkan Kanemitsu**

Department of Pathology, Asahi Medical College, Keijo, Tyosen, Japan

(Director: Prof. Nitizen Ito)

(PLATE VIII)

(Received October 16, 1943)

---

We studied distribution according to age and sex, and also histological malignancy of 164 cases of squamous cell cancer, 70 cases in the cervix uteri, and 94 cases in the skin and mucous membrane.

The appearance of eosinophile in the squamous cell cancer shows an inverse ratio to its malignancy; and the increase of connective tissue of course seems to be a defensive element. The histological malignancy of squamous cell cancer with simple structures, wherever the region may be, is always influenced by the pathological amitosis, and the irregularity of nucleus.

From the above-mentioned findings we conclude that *Broder's* method is quite worthy for the determination of the histological malignancy of squamous cell cancer.

---

# m-Toluyldiamin 長期投與の實驗病理學的研究 (發癌性アゾ化合物作用様式の分析)\*

## 第一編 連續經口投與時のラツテ肝變化

永 田 二 郎

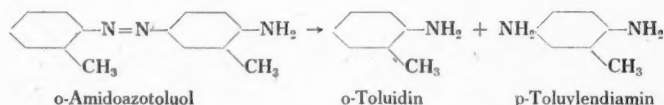
京都帝國大學醫學部病理學教室

(圖版 IX, X)

(昭和 18 年 11 月 9 日受付)

### 第 1 章 序 論

o-Amidoazotoluol を以てラツテに肝癌を實驗的に發生せしめることに成功した佐々木、吉田氏(1935)等の報告を時を同じくして、同研究所の橋本氏(稿 29, 305, (1935))は、同物質の分解過程を窺知する爲に o-Amidoazotoluol を家兎に經口的に投與し、その尿の分析を試み、その大部分が diacetyl 化し p-Toluyldiamin として抽出せられたことを報じてゐる。家兎は o-Amidoazotoluol 投與に際して肝癌發生性を有せざる關係上、直ちに以てこれをラツテの體內に於ける分解物質的に量的に同一視する譯にはゆかぬのであらう。然乍ら、色素の分解過程を通則によつて案するに、o-Amidoazotoluol の還元分解はアゾ結合部位を離斷して水素を添加せしめることによつて行はれ、



こゝに o-Toluidin と p-Toluyldiamin とを生ずる筈であり、生體に於てこの過程が最もよく豫想せられるのは腸管より吸収せられた後、肝に達した場合である。而、o-Toluidin 及 p-Toluyldiamin を以てするラツテの長期飼養實驗は未だ行はれてゐない。尤も、p-Amidoazotoluol が肝癌を發生せしめる爲にはそれ自體が化學的及物理化學的に發癌性に作用するが、或は、その還元分解物が作用するか、或又、該酸化還

\*本研究は初め昭和 12 年 4 月、日本病理學會席上にて略報したものであるが、其後間もなく著者は軍務に服し詳細を綴る機を得なかつたが、爾來この方面の研究者無く、茲に未發表の諸研究を併せて本論を公にすることとした。従つて参考文献は主として昭和 12 年迄のものに止め、特殊のものに就てのみ現在迄のものを引用した。

元に介入する細胞の酵素系の活発化が重要意義を有するが、この三者を考慮しなければならない。

余は従来から Toluylendiamin が犬の肝臓に作用して黄疸を生ぜしめてゐるこゝ、又これを長期に注射して肝硬變に至らしめ得るこゝ(宇治氏 1936)、並に o-Amidoazotoluol 投與が犬に於ては肝硬變を生ぜしめるに過ぎざるこゝ(中澤氏 1936)等の點を考慮して、こゝに逆に Toluylendiamin の長期飼養がラツテに肝癌乃至はこれに類する病變を惹起せしめるに非ざるやを想定し、これによつて少く共、o-Amidoazotoluol 肝癌發生機轉の一部を闡明せんこゝを期した。余の實驗は定型的肝癌發生の成功には至らざりしも、一種特有の肝變化の生ずるこゝ、並にこの経過を追跡するに、特殊の肝硬變(細膽管増生性輪狀肝硬變、永田)を生じ、且その一部組織に前癌狀態を確認し得たるを以てその一般所見、就中、形態學の所見を本論に詳述するこゝとする。又、Toluylendiamin の投與方法を變更するこゝによつて種々の新知見を収めたが、これは後篇に於て述べる。

尙、本實驗に於て余の使用したのは m-Toluylendiamin ( $-\text{CH}_3\text{-NH}_2\text{-NH}_2=1:2:4$ )である。犬に黄疸並に肝硬變を生ぜしめるのは meta 型であるが、o-Amidoazotoluol の分解産物として豫想せられるものは para 型である。然し、para 型は入手困難であり、meta 型に於ても犬に於て一定の病變を惹起せしむる能力が明かにされてゐるので、先づこの實驗を試みたのである。この點に就ては考案の部で再述する筈である。

## 第2章 實驗材料及方法

I) 實驗動物 健康ラツテ 227 匹(平均體重 80.0 g)を使用した。

II) 飼養法 收容箱は前面に金網を張りたる横型とし、1 箱 10 匹宛を收容し、寢葉は 1 週 1 回交換し驅蟲を勵行した。

III) 食餌 m-Toluylendiamin (Alpha-Diamidotoluol  $\text{C}_6\text{H}_3:\text{CH}_3:\text{NH}_2:\text{NH}_2=1:2:4$ . Merck, 以後 m-T と略記する) 1.0 g を乳鉢にとり粉末として、日本薬局方オレフ油 39.0 g に溶解し、この 2.5% m-T オレフ油 2.0 g に對して粃米 48.0 g を加へ混和して、1 ラツテ 1 日の食餌量を混和米 5.0 g と定めた。依て 1 ラツテ 1 日の m-T 攝取量は 5.0 mg となる。野菜は 1 日 1 ラツテに數 g 宛投與した。

IV) ラツテの處理 ラツテは死後變化の著しくないものと屠殺したものに就て、その性別、飼養日數、攝取食餌量、體重、肝重、脾重、剖檢所見等を記録し、臓器は 10% フォルマリン液中に保存した。

V) 組織學的檢索法 凍結切片及ツエロイジン包埋切片を製作し、ヘマトキシリン、エオジン

複染色法, Sudan III 染色法, van Gieson 氏膠様纖維染色法, Weigert 氏彈力纖維染色法, 格子狀纖維染色法を行ひ, Glykogen 染色法は屠殺したものゝ肝のみに就て行ひ, 時には連續切片作成後復構觀察を試みた。

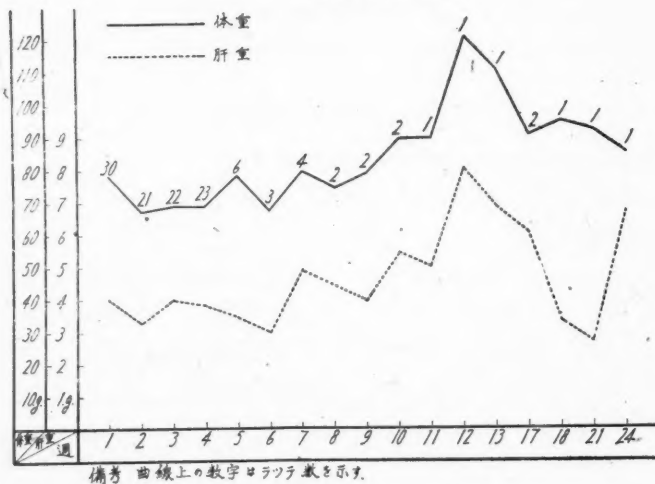
### 第3章 實驗成績

#### 第1節 飼養經過

實驗期間は8月22日より翌年1月5日に及ぶ168日間である。m-Tはラツテに對して激しい毒性を發揮し, 飼養初期に於てラツテは早くも榮養著しく衰へ, 第4日目には斃死するもの多く, 4週にして227匹中4分の3以上(181匹)を失ひ, 4週以上生存したもの36匹, 8週以上のもの14匹, 100日以上に及ぶものは僅かに5匹に過ぎず, 最長生存日数168日である。この他13週迄は毎週1~2匹宛屠殺し合計25匹に及んだ。

屠殺及斃死ラツテの體重・肝重の増減は第1表の如く, 體重は9週迄は70.0~80.0gの間を上下し10週より稍々増加し, 12週を最高として再び減少してゐるが, 最後に於ては増加してゐる。又, 肝重も略々これを平行して増減し, 體重及肝重の増加は極めて緩慢である。

第I表 體重及肝重表



#### 第2節 血液所見

m-Tを犬に使用する時黃疸竝に脾腫を生ずる。余はまづラツテに於てこの點の吟

味を試み置くこゝした(第II表). 脾重は黄疸を生ずる犬の場合に異り, ラツテの場合は一般に萎縮性であつて, 末期に於てのみ, 脾重量は恢復傾向が現はれて来る.

第 II 表

脾重 體重 $\times 100$	對照ラツテ	0.63
	實驗ラツテ	0.61(全期) 0.66(末期)

對照ラツテの血液所見に就ては, 余の對照値を併せて *Klienberger u. Carl* 氏の値を掲げて置く(第III表).

第 III 表

正 常   ラ   ツ   テ   血   液   所   見														
動物番號	性 別	體 重	肝 重	脾 重	血 色 素	量(%) 赤血球	數(萬) 白血球	淋 巴 球	中 性 嗜 好	エ オ シ ン (%) 嗜 好	嗜 好 性 嗜	單 球	好 單 球 (%)	血 清 黃 疸 (%)
1	♂	80	6.0	0.6	90	890	10400	81.0	17.0	0	0	2.0		—
2	♂	73	4.2	0.5	85	830	10200	50.5	46.0	1.0	0	2.5		—
3	♂	95	8.2	0.3	86	870	9300	76.0	23.0	0	0	1.0		—
4	♂	96	8.6	0.5	83	810	9900	68.5	28.5	1.5	0	1.5		—
5	♂	80	5.5	0.8	90	790	10900	73.0	25.0	1.0	0	1.0		—
Klienberger u. Carl					105	930	15200	多し	9.0— 25.0	2.0— 8.0	0	0.5— 1.5		—

次に實驗ラツテの血液像及血清ビリルビン檢索の成績は第IV表の通りである.

第 IV 表

實 驗 ラ ツ テ 血 液 所 見															
動物番號	飼養日數	性別	體重	肝重	脾重	血色素	數赤血球	白血球數	淋巴球	中性嗜好(%)	嗜好(%) エオシ	鹽基性嗜好(%)	單球(%)	血清黃疸	
5	4	♂	55	2.2	0.1	87	970	12400	50.8	46.6	0	0	2.6	—	
21	7	♀	78	5.5	1.2	80	840	10400	64.6	29.3	1.4	0.7	4.0	—	
32	12	♂	87	2.5	0.5	91	930	9200	58.6	32.6	4.0	0	4.8	—	
40	14	♂	60	3.5	0.2	78	940	8800	71.3	23.0	5.0	0.7	0	—	
58	19	♂	57	2.5	0.3	87	920	11000	64.0	30.0	2.0	0	4.0	—	
63	22	♂	60	2.8	0.3	100	910	8700	72.6	23.3	1.5	0	2.6	—	
76	29	♀	80	3.3	0.6	89	830	7900	52.1	44.3	0.2	1.4	2.0	—	

79	35	♂	55	2.5	0.2	98	960	10500	54.0	35.3	5.4	0	5.3	—
80	35	♂	95	3.5	0.4	95	900	12000	65.5	26.6	2.6	0	5.3	—
82	36	♂	90	3.5	0.4	95	820	11400	63.0	25.6	6.0	0	4.0	—
84	43	♀	75	4.0	0.5	95	940	11000	56.0	36.0	4.6	0	3.4	—
85	43	♂	100	4.9	0.5	100	950	8900	66.0	27.3	1.4	0	5.3	—
89	50	♀	55	2.5	0.3	105	960	12000	54.0	40.5	2.0	0.5	3.0	—
90	50	♀	100	4.5	0.8	93	880	12200	57.5	38.5	2.5	3.5	2.0	—
92	57	♂	60	3.2	0.3	95	750	9800	43.3	47.3	0.8	3.3	5.3	—
93	57	♂	100	4.9	0.6	76	750	10800	66.0	31.5	0	0.5	2.0	—
96	66	♀	105	6.5	0.9	90	800	9700	55.3	36.7	2.0	4.0	2.0	—
99	84	♂	120	8.2	0.9	80	840	9400	60.0	30.0	6.0	3.0	1.0	—
101	114	♀	97	5.6	0.5	95	800	9300	45.3	52.0	0	1.3	1.4	—

m-T 中毒動物の血液像に就ての報告は稀である。上沼氏(1931)によれば犬に於ては、赤血球減少、白血球過多特に中性嗜好増加、單球の著明な増加、淋巴球減少を認め、橋本、黒瀬氏(1927)の報告も犬に於ては上沼氏と略々同様であるといふ。

余の實驗ラツテの血液は第IV表に示すが如く、血色素量、赤血球及白血球数は對照ラツテと大差はないが、各種白血球の百分比に於ては相當に著しい相違が見られる。即、中性、エオジン、鹽基性嗜好及單球は何れも増加してをり、淋巴球減少を示してゐるが全體としては貧血の所見はなく、亦血液像を検索したラツテの血清を經日的に追跡して *Hijmans van den Bergh* 氏法によつて血清ビリルビンを検したが増加を認めなかつた。これ等検索は m-T 攝取約 20 時間目に行つた。

### 第3節 肝の肉眼的所見

肝の肉眼的所見は飼養全期を通じて、一般に鬱血を呈するもの多く、初期は表面平滑にして黄褐色乃至赤褐色を呈し硬度尋常であるが、飼養約4週後に於ては表面は稍々不平となるものがあり、次第に微細顆粒状より粗糙顆粒状を呈し、硬度亦増加して經過と共に高度となると同時に肝は萎小し、輪狀硬變像明かとなる(第1及2圖)。腹水を認めたものは全例に僅かに1例(103號、飼養日數123日)であつた。飼養長期に互るものが必ずしも著しい硬變像を呈するとは限らず、50日以上生存せるものにして、硬變像を呈しなかつたものが17例中2例あつた。



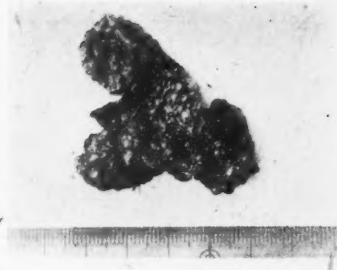


Abb. 1. Typisches Cirrhosebild der Rattenleber. (76 tägige Fütterung, Ratte Nr. 97).

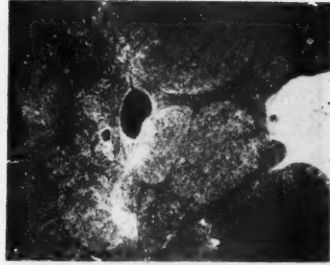


Abb. 2. Mikrophoto der eigenartigen Lebercirrhose. Dasselbe Präparat wie Abb. 1.

#### 第4節 肝の病理組織學的所見

本實驗で觀察したラツテは屠殺 25 例，斃死 80 例合計 105 例であるが，第 V 表には 83 例を擧げて置く。尙，實驗ラツテの重量平均値は體重 74.8 g，肝重 4.0 g， $\frac{\text{肝重}}{\text{體重}} \times 100 = 5.3$  であつて，對照値 (體重 85.0 g，肝重 6.5 g， $\frac{\text{肝重}}{\text{體重}} \times 100 = 7.6$ ) より小である。

以下記載方法の簡易化の爲に表さする。而，夫々變化の強度なるものを (卅)，中等度を (廿)，輕度を (+)，僅微を (±)，そ 然らざるものを (-)，又，グリコーゲン及脂肪沈著は多量，中等量，少量，微量，陰性を夫々 (卅)，(廿)，(+)，(±)，(-) にて表示し，動物番號に括弧を附したものは屠殺，然らざるものは斃死ラツテを示す。尙，グリコーゲン欄の斜線は檢索しなかつたものである (第 V 表)。

本表の中より代表的なるものに就いてその病理組織學的所見を記載する。

##### 第4號(飼養日數4日)

小葉像正常，靜脈竇充盈，細胞索狹小，肝細胞核濃縮及原形質潤濁，星芒細胞肥大増生を呈し，屢々赤血球貪喰像を認め，一般に Disse 氏淋巴腔は開大す，中心性脂肪沈著を認める。即，定型的漿液性肝炎像を呈してゐる。

##### 第27號(飼養日數10日)

靜脈竇充盈高度にして小葉は索狀像を失ひ，細胞索解離し核濃縮に陥り，萎小せる細胞と，原形質膨大化し空胞形成あるものと混在してゐる。星芒細胞は肥大増生の徴を示し，赤血球貪食を呈するもの多く，淋巴腔は開大してゐる。脂肪は極めて微量に沈著し，微細顆粒狀をなして肝細胞及星芒細胞内に出現してゐる。

V 表

[illegible]



潤管部増生旺んとなり小葉の改

葉行はれ、輪狀像を呈せんとする態度を示してゐる。此外グ氏鞘に沿つて膽管も亦増生著し、脂肪沈着は全葉性に現はれ、糖原質は結節性肥大部位にのみ出現してゐる。

第79號(飼養日數35日)

潤管部の軽度増生があり不完全乍ら輪狀像を呈してゐる。肝細胞は一般に肥大しグ氏鞘に接して膽管の茂生を認める。(第6圖)

第85號(飼養日數43日)

輪狀硬變像を呈し肝細胞は肥大してゐる。脂肪は結節性肥大部及潤管増生部内に混在せる肝細胞内に沈着し、而も、糖原形成能も旺盛である。

第92號(飼養日數57日)

輪狀硬變像を呈しグ氏鞘に沿ひて偽膽管(肝細胞よりなるものにして膽管とは別個のもの)の集團茂生があり、これと小葉肝細胞との間に潤管部の増生層を介在せしめてゐる。星芒細胞は肥大してゐる(第7圖)。糖原形成能殆どなし。

第95號(飼養日數64日)

潤管部増生して輪狀硬變像を呈し、結節性肥大竈の周囲の肝細胞は孰れも管狀排列(偽膽管)を採る。(第8圖)

第97號(飼養日數64日)

本例は余の細膽管増生性輪狀肝硬變と新に命名せる像に該當し、その定型的なるものである(第1, 2圖)。

小葉は全く全肝に互つて改築せられ、且、その間質をなすものは繊細なる潤管の増生層である(第11圖)。而も、これに伴つて増生する膽管、偽膽管、結締組織の如きものを全く缺如することゝを以て特異としてゐる。又、間質がかくの如くなるにも拘らず、肝細胞は孰れも原形質大にして、糖原形成能に富み、好機能状態に在り、星芒細胞も亦障礙像を示さず。

第99號(飼養日數84日)

潤管部増生に基づくところの定型的輪狀像を呈す(第9, 10圖)。更に本例に於て興味ある所見は一部分に於ける膽管の著明なる前癌的増生である(第15圖)。即、膽管上皮細胞は骰子收或は扁平にして著しく大型となり、核も亦大にして殆ど基底に偏して存在し、一般に活潑なる有絲分裂を認めること多く、管腔は狭く上皮は腺腫狀に排列し、不正形化し、多少濾胞狀を呈せる部に於ては内容に剝離せる上皮細胞を容れてゐる。糖原染色では潤管上皮細胞及再生膽管上皮と異り、この部に於ては微量乍ら糖原質が原形質内に出現してゐる。この膽管の異型的増生部位は肝硬變の外表面の陥凹部位に現はれることなく、却つて結節性膨隆部に當つてゐる。即、増殖様式及核活動度より案じて、此迄記載せる潤管、膽管、偽膽管の増生とは全く趣を異にし、膽管の前癌的増殖像と解せられるところのものである。

第102號(飼養日數114日)

潤管部増生して輪状硬變像を呈してゐる。膽管の異型的増生のあること前者と同様である。

第 104 號(飼養日数 142 日)

不完全乍ら輪状硬變像を呈し肝細胞は一般に肥大してゐる他著變を認めない。

第 105 號(飼養日数 168 日)

潤管部増生して輪状硬變像を呈し、軽度の脂肪沈著を認める。

以上實驗成績を通覧するに、肝の病理組織學的所見は、先づ肝細胞及星芒細胞の障礙像を以て始まる。即、靜脈竇の充盈、肝細胞索狹小、解離、核濃縮乃至破壊の像を呈し、原形質は腫脹瀾濁し時には空胞形成があつて、数は 1~數個のこまがあり、大きさも微細顆粒状より滴状、更に原形質全體が殆ど空胞化し、核も萎縮を招くものがあり、時には脂肪染色陰性のこまもあるか、多くは脂肪染色性である。脂肪沈著の状態は第 VI 表の如くである。

第 VI 表

期 間	観 察 数	陽 性 数	陽 性 率 (%)	脂 肪 沈 著 の 状 態			出 現 量					脂肪球の大きさ		
				出 現 部 位			陰 性	微 量	少 量	中 等 量	多 量	小	中	大
				中心 性	周 邊 性	全 葉 性								
全期間	105	29	27.6	17	0	12	76	8	15	3	3	13	10	6
4 週迄	74	18	24.3	15	0	3	56	7	9	1	1	11	5	2
4 週後	31	11	35.4	2	0	9	20	1	6	2	2	2	5	4

即、飼養第 4 週迄は主として中心性脂肪沈著(18 例中 15 例)があり、出現量は一般には少量であつて脂肪球は微細乃至小顆粒状をなし、4 週以上を經過して次第に小葉の改築が行はれて、硬變像を備ふるに至る時期には、主として全葉性に沈著し、結節性増生乃至肥大部位に殊に著しい場合もある。

64, 65, 66 號の 3 例は肥大星芒細胞内にも微量の脂肪球が出現し、又、間質、星芒細胞にモザデリン沈著の著しい例は 1~2 週殊に 2 週間頃のものも多い。(39, 40, 43, 44, 45, 53 號)。

星芒細胞肥大増生し核は濃縮乃至破壊に陥り、原形質は膨大化して脂肪沈著を呈するものがある。又、毎常赤血球貪食を認めた。一般に Disse 氏淋巴腔は開大せるものが多い。

グ氏鞘の結締組織増殖及血管壁肥厚はなく、細胞浸潤も軽度であつて數例に認めたに過ぎなかつた。1~3 週に於て中心性壊死竈を認めたものが 3 例あつた(21, 31, 64 號)。



上記の如き中毒所見は約4週迄は強く現はれてゐるが、それ以後には次第に軽減して行く傾向を示してゐる。

肝細胞にかゝる變性あるに拘らず、小葉周邊部肝細胞の嗜鹽基性竝に管狀排列(胎生型)が発現して来る。この現象を以て10日目(27號)に於て、肝小葉の周邊部グ氏鞘に接して通常の肝細胞より稍々小型であり、核は圓形でクロマチンに富み、原形質は貧にしてヘマトキシリンの色調を強くし、通常の肝細胞とはその形態及染色性によつて容易に區別し得られる肝細胞索が放射狀に出現し(第4圖)、時にはかゝる細胞が管狀排列をとりつゝ小葉内部に侵入し、横斷面を見るに管腔(胎生型)を認めることがある。此部靜脈竇は開大し、門脈系より来る毒物が如何にもこの部肝細胞に作用し易きを想はしむ。尙、この部分を中心として屢々多核白血球の滲透性浸潤のあることも、此部障礙が他部よりも著しきを示すものと解せられる。

上記嗜鹽基性肝細胞索は経過と共に、次第に肝細胞の形をとり乍ら小葉中間層に及んで樹枝狀に擴大して来る(第5圖)。而、これ等細胞は間もなく、即、17日目(52, 53號)になれば次第に一般肝細胞との區別は困難となる。然し乍ら他方に又、これと略々時期を同じくして13日目(34號)に於て、肝小葉の中心部又は中間帯に於て散在性に小型嗜鹽基性肝細胞の密生を認める。これ等肝細胞には變性を認めない。これ等密生小型肝細胞は索狀をなさずして、その排列は多少不正であり、又、所によつては所謂結節性増生部位様の觀を呈してゐる。これ等肝細胞は再生能を示すものと考へられる。

茲に於て、飼養の爲に變性に陥れる細胞及健常細胞が上記の形態的分化乃至修復機轉にて増生した新生細胞と交錯して、或はその各々が集簇をなして肝の組織像は甚だ多岐多様の所見を呈し、2-4週がこれの著しい時期である。

飼養10日目に發現した小葉周邊部肝細胞の嗜鹽基性化(第4圖)竝にこれと潤管との移行(第5圖)を惟はしむる所見は次第に抑壓せられ、専ら潤管部は本來の形のまゝに増殖するに至る。更に飼養を續けて29日(76號第3期)に及べば潤管部上皮の増殖は旺盛となり、これと併行して定型的膽管の竈狀増生を示し、遂に肝實質を分割して大小の島嶼を形成し、又、これと共に肝細胞は管狀排列狀態にて修復再生傾向を示し、この時期は肝臓に對する中毒所見に一轉期を劃するの感を與ふ。かくの如く再生した肝細胞は機能的代償によつて肥大し屢々二核を有する。

又、飼養50日(89號第4期)に及べば明かな輪狀硬變像を備へるやうになる。この時期には實質島全部は肥大肝細胞によつて占められ、稀に結節性肥大部位を形成して



ある。時には同一實質島を形成する個々の細胞に不平等性があるのも見られる。

此の期に於ける糖原沈着は概して良好に行はれ、陰性は唯1例(92號)であり他の13例には多量出現し、微量は89, 101號の2例であつた。糖原顆粒は微細乃至小顆粒状をなして、原形質の一侧に偏在し魚鱗状を呈し、その出現部位は小葉彌蔓性であるが、特に結節性増生乃至肥大部位に多量に沈着してゐる例(76, 96號)もある。

脂肪及糖原の出現量、出現部位の關係に就ては、一般に排他的なるも時には一定の關係のないものがあつた。

又、個々の例に就てこれを見るに、この期に於て等しく輪狀肝硬變像を生ずるに雖も、間質に相當するものは専ら潤管の増生によるものであつて、後述細膽管増生性輪狀肝硬變の名をこれに與へんする理由はこゝにある。然し乍ら、又此の期に尙、(小葉構造に無關係に)膽管増生、肝細胞の管狀排列(偽膽管)等を示すものがある。此種増殖竈は後刻前癌的増生に移行すべきもの之解し得らるゝところのものである。

此前癌的變化と稱せられる増殖竈は嗜鹽基性に富んだ大きな原形質よりなり、その核の低位性より案じて偽膽管に屬せしむるものではなく、寧ろ膽管の非定型的増殖と見るべきものである。然し此胞體の大小、嗜鹽基性の2點は第3期に發現する竈狀の膽管増生とは大いに性格を異にし決して同一視すべき種類のものではない。此事は特にその核活動の活潑なる點からも、よく窺ふことが出来る。余は若し本動物の生存を確保する道が構ぜられた場合に、此組織から必ずや定型的癌腫の發生を期し得られたものと信ずる。唯、余の2例に就て癌性性格の確證を得ざりし爲に、これをば前癌的變化と呼ぶに止める次第である。

#### 第4章 特殊輪狀肝硬變の組織發生様式

m-T 飼養ラツテに於て特殊輪狀肝硬變の生ずることは前述の通りであるが、茲には單に全般より見た本硬變の組織發生様式を述べることにする。

**第1期(10日まで)** 飼養開始してより約10日間は主として肝の急性中毒所見を呈する期間である。即、靜脈竇(殊に門脈膽管域)充盈し肝細胞索微小及解離があつて、原形質は腫脹濁濁して空胞形成がある。核は屢々濃縮乃至破壊に陥り、中心性脂肪沈着があつて稀には中心壊死を伴ふことがある。星芒細胞肥大増生し多くは濃縮核を有し、Disse氏淋巴腔の開大してゐる場合が多い。即、定型的漿液性肝炎の時期である。

**第2期(10~20~25日)** 上記の所見があるまゝに飼養10日目にて於て、グ氏鞘に接して正常肝細胞より稍々小型であつて、假子狀又は短圓柱狀の細胞の増生像を認め

る。核はクロマチンに富み原形質は肝細胞より貧であり、而も嗜鹽基性である。これ等細胞は數個集簇をなし、又は相連つて索狀をなし、時には管狀に排列して不完全乍ら管腔を圍繞してゐる。これ等は其の細胞形及染色性によつて通常肝細胞及小葉間膽管と明かに區別し得られる。飼養經過と共に次第に小葉中間層に及んで其の形態は肝細胞に似て來る。この變化は常に小葉内膽隙と小葉間膽管との移行部位たる *Clara* の所謂潤管部 (*Schaltstück*) に接して起る。好標本では潤管乃至管狀排列肝細胞索と肝細胞索との聯絡像を認め得る (第5圖)。この部の障礙に再生像が一種の中毒障礙に基づくものであることは、同時にこの部に多核白血球及淋巴球浸潤を伴ふことによつて首肯し得られる。然共毒物の作用様式が全く膽道性のものか、或、門脈の最初の小葉接觸部位たるによるものかは速に決し難く、恐らくは第1~2期に於てはこの兩者が作用してゐるのであらう。元來この潤管部は膽管乃至肝細胞索への再生芽組織と稱せられ來つたものであるから、これに續發する増殖叢は種々解釋せられるであらう。(後述)

**第3期(25~50日)** 而、第3期に於ては潤管、膽管、肝細胞(偽膽管)の3者が旺盛な増生を呈する時期である。(第6, 7, 8圖)

總輪膽管より墨汁性入を試みて觀察するに(飼養49日にて硬變像を呈したるもの)、膽管と新生潤管との間は容易に連續性を認め得たが、更に潤管と膽隙との關係は、一つに注射時にこの境に於て破綻を生じ墨粒の逸出すること共に、更に改築小葉に於ては膽管系が複雑迂曲してゐる爲か、その連續性を確認することは容易でない場合もあるが、好標本ではこれを認め得た。(第13, 14圖)

この潤管部増生時期になるに肝細胞及星芒細胞の中毒所見は輕度となつて來る。新生した潤管組織の間には數個の肝細胞の分離混入すること、或は、膽管・再生像を混じてゐる場合もあつた。

**第4期(50~80日)** 飼養50日に及べば潤管部増殖は極度に達し、小葉はその正常像を失ひ、中心靜脈はその位置を缺如し或は偏在性に殘存し、肝實質は島嶼狀に分割される。實質島の大さは正常の小葉より小なる場合、又は數個以上の場合があつて、その態度は人體グ氏肝硬變像と一致してゐる。但し人體グ氏肝硬變に往々認められる結節性増生は、余の場合に於ては一般に輕度であつた。(第8圖)

又、上記の肝細胞島嶼を圍繞する組織(第9, 10, 11圖)は、ヘマトキシリン、エオジン複染色では、原形質に乏しく、核は小圓形、多くは小橢圓形をなし核質に富み、恰も幼若結締組織細胞を見る如き感を與ふる小型細胞よりなつてゐる。注視すればこの組織は毛細管様の管腔を備へてゐる。*van Gieson* 氏染色法にて檢するに、この組織

は赤染せる膠様物質を含む結締組織ではなく、格子状繊維染色では該繊維は上皮細胞に附帯してゐるもので(第12圖)、獨立して肥厚増殖してゐるものではなく、勿論、ラ氏型肝硬變に於て認めるが如く束狀に出現してゐる所見はない。

以上の如く特殊なる輪狀硬變像を備へて來るこ、増生潤管内腔には稀に膽圓柱を容れてゐるが、血清ビリルビン反應は常に陰性であつた。

尙、此期に膽管及偽膽管増殖高度にて、第3期所見の高度化せるを惟はしめる例もあるが、斯様な例では定型的輪狀像が備はつてゐない(後述)。

**第5期(80日以上)** 飼養80日以上に及ぶ時は、その中の2例、即、99號(84日)、102號(114日)に於て、膽管ノ異型的増生(腺腫像)を認めた。膽管上皮細胞は原形質及核共に著しく大くなり、管腔は不正形化し同時に核に有絲分裂著明となつて來る。糖原染色では潤管上皮細胞及新生膽管ニ異り、この部に於ては僅少なら微細顆粒狀の糖原質が原形質内に出現してゐる。この膽管の異型的増生は肝硬變の外面の陥凹部位に現はれるこではなく、却つて結節性膨隆部に當つてゐる。即、この膽管の結節性異型的増生は前癌性増生の一階梯ニ見做すこが出来る。(第15圖)

### 第5章 硬變肝の復構標本による所見竝に細膽管 増生性輪狀肝硬變なる名稱に就て

次に余の肝硬變の發生が單にグ氏鞘の増殖竈によつて左右せられるものか、此外に肝小葉自身の變性改築を生じつゝあるものかを如實に觀察し得る方法として、m-T飼養實驗第49日、即、第3及第4期移行期のラッテ肝の復構標本を作成するこをした。(第3圖)これに當つては凡そ(1)固有の肝小葉、(2)増殖グ氏鞘要素、(3)中心靜脈の三者を連續切片によつて復構するこをした。その圖は第3圖に示す如くである。正常場合より觀れば、中心靜脈に沿ふて肝小葉の發達が凡そ均等に發現し、云はゞ、中心靜脈の厚き外鞘をなすものが小葉なるべきである。然るに余の實驗材料に於ては小葉には大小不同強く、その中に中心靜脈に該當するものは認められるけれ共、その位置は小葉に對して偏在的な場合多く、時としては小葉の外側に露出し(中心靜脈の大枝は別として)、此部に於てはグ氏鞘の反應大なるこ共に、肝實質の消退が最も顯著に現はれてゐるのである。而、此グ氏鞘の反應的肥厚を稱するものの中には、潤管、膽管、偽膽管の類を含んでゐる。既に偽小葉自體に大小がある關係上、グ氏鞘の反應的増殖の程度を量的に比較するこは許されないが、小葉の消退部に接して毎回ある程度のグ鞘要素の増殖があるこも確かである。從つて本硬變に於けるグ氏鞘

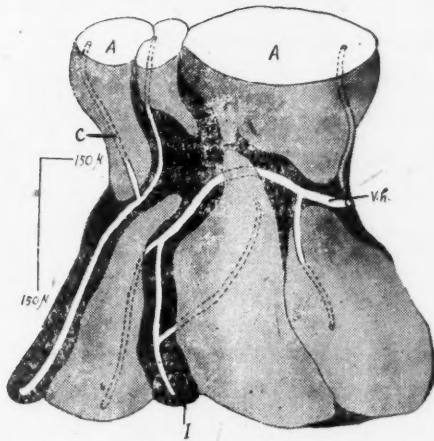


Abb. 3. Rekonstruktionsmodel des subkapsulären Lebergewebes. A : Azinus, C : Centralvene, I (schwarz) : Interstitium einschliesslich der gewucherten Gallengänge, V.h. : Vena hepatica. (49 tägige Fütterung).

要素なるものは、小葉の肝細胞消退と不可分離の現象であり、此事は一面に於て、肝細胞の消退に對する上皮性再生現象がグ氏鞘肥厚なるものと密接に關聯するこゝを示してゐる。Rabl は人體輪狀肝硬變の復構標本に於て、中心靜脈には再生能なく、偽小葉は舊中心靜脈と關係深いが、小葉周邊部には輪狀結締織による實質の輪狀萎縮圈が見られるこゝを指摘してゐる。余の場合、輪狀増殖グ氏鞘なるものは結締織から成るものでなく、上皮性成分より成る點に於て既に大いに相違してゐると共に、他方、小葉實質細胞の活潑な補充増殖の爲に、特に萎縮圈に該當するものを認め得なかつた譯である。

#### 細膽管増生性輪狀肝硬變の命名に就て

即、上記肝硬變は一種の輪狀肝硬變ではあるが、結締織の増殖を伴はずして、而も、潤管部の一次的増生に基く肝硬變と見做し得る。従つて之を形態學的立場から、Cirrhosis hepatis cholangioplastica an.ularis (Nagata) 細膽管増生性輪狀肝硬變 (永田) と命名する。この命名理由は潤管部の性格に就て十分の検討が加へられた後に於ていづれ詳記する筈である (第3篇考案)。然し、本篇記載の範圍からも窺はれる如く、黃疸を伴はざるにも拘らず、専ら潤管部を障礙且再生増殖せしめるこゝの意味で、從來、膽汁性硬變といはれたものに形態に於て類似し乍ら、而も、發生條件を異

にする特有の變化、即、*cholangiolotoxisch* にて同時に *cholangioloplastisch* の變化  
 さいふものをこゝに獨立的に取扱ひ、一般の注意をこゝに向けしめん爲である。尙、  
*Rössle* は初生兒に於て發見した細膽管の増生高度なる肝硬變例に矢張り、*cholan-*  
*gioloplastische Lebereirrhose* なる名を與へてゐるが、其際には黃疸が強いこゝ竝に  
 この黃疸が *cholangiolotoxisch* なる何物かに基いてゐるこゝをば指摘してゐる。尤も  
 ラツテ、マウスに在つては *m-T* は黃疸を發せざるが故に、*Rössle* 記載のものゝ同等  
 に取扱ひ得るやを疑ふこゝもあらう。然し今、黃疸さいふ點を除外すれば、兩者は一  
 次的に潤管部の増生を將來するさいふ點で共通し、而も、この獨自の名稱に値するこ  
 が認容出来る。

## 第6章 綜 括

### 1. *m-Toluylendiamin* の作用様式

余が *m-T* の經口投與實驗に著手した所以は序に述べたから再説しない。今本論の  
 綜括的論述を試みるに當つて、余の問題に多くの關係を有する業績を看過し得ない。  
 殊に余の前報以來この方面の近接業績は急激に數を増してゐる。従つて本綜括に於て  
 はその重要なもの(木村氏(1937)、山下氏(1939)、木下氏(1937)、林氏(1939)、丸谷  
 氏(1940)、橋田氏(1940)、吉田氏(1942)、天野、安藤氏(1942))に就て若干考察を加へ  
 る所存である。

まづ木村氏等(1937)は *o-Amidoazotoluol* 飼養實驗に際して、肝油、パン等を使用  
 する場合には肝癌に至らず、肝硬變を生ぜるのみを云ひ、教室同人山下氏(1939)も亦  
*Nicotin* の併用によつて、*o-Amidoazotoluol* 投與時ラツテに輪狀肝硬變のみの生ずる  
 こゝを認めてゐる。其他犬(中澤氏 1936)、家兎(吉田氏 1935)、マウス(川村氏 1935)  
 を用ひたる場合に、*o-Amidoazotoluol* 飼養が肝硬變を生ずるに止まるこゝは數氏の  
 記載せる如くである。此等は *o-Amidoazotoluol* の作用様式を案する上に看過すべか  
 らざるものである。

次に木下氏(1937)は *Butter Yellow* を用ひてする肝癌發生實驗に於て、實驗初期  
 に膽管の増殖の惹起せられるこゝを認め、且、これが一過性に肝硬變を生ずるこゝを  
 指摘した。この記載は幾分余の *m-T* 飼養所見に通ずるものがある。然し、後に於て  
 氏の門下丸谷氏(1940)は、さきに重要視した膽管の増殖は肝癌に移行せざる一過性増  
 殖に過ぎず、癌性増殖は小葉の周邊乃至中心部より生ずる別個の肝細胞の増殖による  
 と訂正した。其後肝癌の組織發生論は吉田氏(1942)、天野、安藤氏(1942)の詳論によ

つて次第に補遺せられてゐる。

本来、o-Amidoazotoluol の分解産物として想定せられるものは p-Toluylendiamin である。余の實驗に用いた m-T を分解發生する筈の p-Amidoazotoluol の方は肝癌發生能を缺如(肝硬變をも生じてゐない)する(佐々木、吉田氏 1935)とのことであるから、m-T を以てする實驗は o-Amidoazotoluol の作用機轉を十分説明せぬであらうとも考へられる。然し、m-T は一般合成色素の組材となりこれのみが Toluylendiamin 中市販標品なるのみならず、この物質は既に肝臟毒として黃疸發生實驗に屢々使用せられ、余の實驗前後に於ても、犬にこの物質が膽汁性肝硬變を生ず(宇治氏(1936—輪狀肝硬變を生ずといふ。)林氏(1939—膽汁肝硬變を生ずといふ。))と云ひ、又、余の研究と同時に發表せる渡邊氏(1937)も白鼠、廿日鼠を用いた場合には輪狀硬變を生ずることを述べてゐる。又、Butter Yellow の如きもその Diazo 結合の還元分解によつて  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  p-Aminodimethylanilin の發生が豫想され、このものゝ「2個のNはparaの位置にある」點に於て、m-T に一致するものが見られる。従つて余の試みた m-T 長期飼養實驗の如きは十分形態學的にも作用機轉の上からも重要視されるべきである。以下此點を考慮しつゝ余の所見を綜括する。

a) 組織變化と黃疸との關係 m-T がラツテ、マウスの如き小動物に於て黃疸を發せしめざる點に就ては夙に緒方氏(1914)の實驗記載がある。然しその實驗は余の場合の如く長期實驗ではない。而も、余の肝標本に於て稀にグ翰内に膽圓柱を惟はせる物質を局所的に認めることはあるが、それは實驗第19日以下であり、膽隙に於てではなく、新に増生し來れる潤管乃至小葉間膽管に於てである。然し、所謂網狀壞死に相當する小葉周邊部の病竈を伴ふことはない。故に犬に於ける m-T の中毒狀態は趣を異にすることは確であるが、尙、長期實驗ラツテの血清黃疸を検する必要に驅られた。即、第 VII 表に示す如く、各例(屠殺)に於て Diazo 反應の陽性なるものはこれを

第 VII 表

動物番號	5	21	32	40	58	63	76	79	80	82	84	85	89	90	92	93	96	99	101
飼養日數	4	7	12	14	19	22	29	35	35	36	43	43	50	50	57	57	66	84	114
Giazo 反應	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

1 例も認めない。

第1期及第2期には初め高度の漿液性炎が小葉全面に現はれ、高度の解離と共に稀乍ら小葉中心部に近く壞死竈すら發現する。然乍ら、此場合に於ても亦該動物の血清には Diazo 反應が陰性であつた。



b) 肝に於ける障碍部位の問題 然らば、犬に於て大野氏等(1931)が指摘してゐる如き膽管瓶状部の障碍がラツテに於ては出現せざるものを見るべきであらうか。惟ふに實驗時に於ける m-T のラツテ肝に及ぼす變化は小葉の全肝細胞(第1期)、特に又周邊層に於て現はれる(第2期)、更に第3期に於て潤管及膽管の増生が惹起せられ、これと共に次第に小葉の改築が行はれる。更に此者に於ては肝細胞の偽膽管形成による再生竈が竈状に發現する。以上の病期を通じて凡そ m-T の作用は廣汎であり、潤管の増殖を以て特異所見と云ふべきであるが、小葉間膽管及肝細胞の障碍も亦明かに現はれつゝあるものを見なければならぬ。即、一言にして云へば、m-T はラツテ肝の各構成要素に對して毒性を示すことは疑ない。然し黃疸を發せしめてはならないのである。

然し、第4期に及んで、輪狀肝硬變の像が次第に完成し來るや、小葉間膽管の増殖並に肝細胞より偽膽管の増殖は次第にその姿を潜めて來る。殊に注目すべきは、曩に教室同人橋田氏(1940)が石炭テール飼養ラツテに於て惹起せしめた輪狀肝硬變の場合(此場合は纖維に富む結締織の菲薄なる輪狀構造を生ずる)とは大いに趣を異にし、一見、幼若結締織細胞の輪狀増生と解され易い間質組材の殆大部分が、實は潤管部の増殖に過ぎないのである。余が新しく細膽管増生性輪狀肝硬變なる命名を試みる必要に迫られたのは實に此點によつてゐる。偽膽管や増殖性膽管の存在が、墨汁注入法によつて明かに總輪膽管に亦通せるのみならず、同じ墨汁が此等の新生膽管及偽膽管を介して、改築小葉内に明瞭なる交通(第13, 14圖)を有する事實を考慮するならば、第4期に於ける輪狀肝硬變組織内の改築小葉には偽膽管の分化による参加といふことを必要とする。然らざれば此期に偽膽管の確認せられざる所以を理解することが出来ない。又、更に、膽管の腺腫様増殖竈は如何といふに、このものも次第に限局性化せしめられ、その發現頻度を減じて來るのである。その間、潤管部の増殖が偽小葉形成と共に輪狀増殖として永存することは、此部に於ける藥物の作用が可なり永續的なものであることに據るを見做してよい。即、余の Cholangioloplastische Lebercirrhose は換言すれば Cholangiolotoxische Lebercirrhose なるものに外ならないであらう。此點に於ては後篇にて度々吟味を加へる筈である。

故に m-T が潤管部に好刺激を與へてゐることは、假令、吸収性黃疸を發せしめぬまでも、此場合承認すべきであらう。大野氏等の犬に於ける實驗では m-T が黃疸を發する爲には、豫めこれが脾に於て一定の變化を受けたる後初めて、肝瓶状部に對する毒性を獲得するものことであるが、ラツテの場合にも m-T が何等かの作用を受け



ることは確かである。(m-T 注射の部参照) 只此場合、第4期に入つて肝細胞が m-T に対する抵抗性を生じたと解するか、或は m-T の毒性能力が減弱したと見るかは速に決し難い。

o) 肝變化と糖原形成能 然し次の事實は恐らく前者に傾くを是とするに足るもののものである。即、第 V 表によつて全動物肝の糖原形成能を案するに、(糖原染色は實驗 29 日以後の屠殺動物に對してのみ行つた) 糖原形成能に就ては相當の動搖がある。例之、29 日屠殺の 75, 76 號、50 日屠殺の 89, 90 號の如き、又 57 日屠殺の 92, 93 號の如きを見るに、同一實驗條件にあるラツテなるにも拘らず糖原形成能は大いに相違し、1 匹は卅であるに對して、他の 1 匹は低値を示してゐる。これは個體差と見ることも出来るが、かく糖原の形成能の相違につれて、肝病變にも著しい變化が存する。即、糖原形成の衰へし個體(76, 89, 92 號)には必ず高度の膽管及偽膽管の増殖(第 6, 7 圖)硬變の進行竝に結節性肥大の發現が認められ、糖原形成の旺盛なる例(75, 90, 93 號)に就てはこれ等が極めて輕度である。勿論、後者に於ても明かに m-T の攝取が行はれてゐるのであるから、後者に於ける m-T の解毒作用が旺盛であるといふことを豫め考慮しなければならぬ。然し、その際、m-T の膽汁内排泄經過を考慮に置くらば、その先んじて接觸を蒙る肝細胞に於て m-T が先づ解毒され、從つて此個體に於ては當然、潤管部其他一般グ氏鞘に於ける障礙が免ぜられてゐるを見做すのは當然のことであらう。(尤も長期飼養時に於て腸管内 m-T 分解毒作用の昂進を來すすれば別であるが、後述)。此管の事實によつて肝細胞機能低下にあるものは糖原形成能も弱く、且、m-T の肝臓一般組織に對する障礙が高度であり、第 3 期の病相が第 4 期にまで接續して存在することも理解出來よう。

第 5 期の一部例には輪狀肝硬變の認め難きもの(98, 101, 104 號)も存するが、これは第 4 期に認め得た如き恢復現象が明かとなり、且これと、個體的因子との兩者が協力して障礙が比較的輕度に止まつたといふことが出来る。勿論かく個體的因子の影響が著しく現はれるといふことによつても、m-T の毒作用が極めて微妙な機構に支配されてゐることを知り得よう。

尙、前に引用せる如き p-Amidoazotoluol が肝變化を惹起せざることは、此者が水素添加によつて還元され、m-T を肝臓に於て生ずる場合が豫想される以上、必ずや m-T 飼養時同様の肝變化が期待されるのであるが、事實に於て然らざる所以は、肝に於ける還元分解が微量なりとするか、或は他方、余の實驗に於て肝に對する m-T の作用と稱してゐるものが實は投與時の m-T の形から變じてなり、而もこのものが毒性に於て秀れてゐる爲であらう。

## 2. m-T の肝變化と o-Amidoazotoluol 並に Butter Yellow 肝變化

余は m-T による肝病變の進行を5期に分つて案じた。

即, 第1期 10日迄	漿液性炎期
第2期 10~20~25日	肝小葉周邊の選擇的障礙期
第3期 25~50日	潤管, 膽管, 偽膽管增生期
第4期 50~80日	細膽管增生性輪狀肝硬變形成期
第5期 80日以後	前癌性増殖期

第1期及第2期は障礙期で, 第3期は再生期, 第4期は肝硬變形成期と云へる。而天野, 安藤氏等は o-Amidoazotoluol 肝癌發生經過をその實驗所見に基いて, 5期に分つてゐる 第1期は障礙期(2~4週), 第2期は肝小葉周邊部の肝細胞再生期(8~16週), 第3期は小葉改築期(20~24週), 第4期は結節性増生期(28~32週), 第5期は腺腫及癌腫期(36週以後)である。

今これ等兩經過をその類似性によつて表示すれば次の如くである。(第VIII表)

第 VIII 表

m-T (永田)		o-Amidoazotoluol(天野, 安藤)	
第1~2期	障礙期	第1期	障礙期
第3期	再生期	第2期	再生期
第4期	肝硬變形成期	第3期	小葉改築期
第5期	前癌期	第4期	結節性肥大型(前癌期を含む)
		第5期	腺腫及癌腫期

第1期に於ては o-Amidoazotoluol の場合にも, 肝細胞及核の變性萎縮が現はれて来るが, 此には m-T 使用時の如く顯著な漿液性炎は認め難い。即, m-T 使用時の第1期に於ては Disse 氏腔開大, 星芒細胞の肥大のみならず, 肝細胞の解離が現はれ, 定型的な漿液性肝炎の像を示し, 且特に此現象に引續いて来る第2期に於ては, 肝小葉内外に多核白血球の散在性浸潤すら認められるのである。m-T の第2期は o-Amidoazotoluol の第1期に含まれ得べき變性期の所見なるにも拘らず, 潤管部に接續する小葉周邊部には肝細胞の嗜鹽基性化並に管狀(胎生型)排列が顯著となり(この像を再生像と解するか或は直接退行像と解するかは重要問題であるが, 先人が多く前者を採用するに對し, 余は寧ろ後者を重視し度い。これは人體材料からの判斷ではなく, 實驗時の經日的觀察によるものである。), 且, この間の靜脈竇の充盈が現はれて来る。尤も此部は門脈血液の小葉に對する流入部なるが故に, 腸管より吸收された m-T の肝に對する最初の侵襲部位にも相當し, 肝臓中最も強度の變化を受くべきところと

なつてゐる。同様の論よりすれば、潤管部にも亦この門脈血の充盈接觸が可能であり、その關係は第4圖に於てもよく現はれてゐる。此點も亦未だ *o*-Amidoazotoluol 場合に認めざりしところで、*m*-T の特有の性格を示すもの云ふべきであらう。

*m*-T の第3期と *o*-Amidoazotoluol の第2期との相違も實はこれを更に擴大したものの云ひ得る。即、後者では小葉周邊部の肝細胞の核分裂の活潑化と再生的増殖像とが認められ、これに伴つて稀に潤管部が注目を牽く程度に増殖して来る。(潤管部の存在は正常時に極めて確認し難いものであるが)。*o*-Amidoazotoluol による小葉の改築の前驅をなすこの期に於て、主導性を帯びるものは小葉周邊部肝細胞の増殖であつて、グズ鞘ではない。然るに *m*-T の場合(第3期)にはその前期の嗜鹽基性原形質の小葉周邊肝細胞は、豫期に反し、核活動旺みならず、増生を停止し、僅かに偽膽管型の管狀肝細胞排列を續けるのみである。又、これと共に小葉間膽管の増殖が現はれるが、最も主なるものは潤管部上皮の増殖である。後者はその形態がやゝ捕捉し難い故に結締組織細胞の増殖と見誤る怖れなしはしない。此種の潤管上皮の増殖は *m*-T の場合永く殘存する病的組織要素ではあるが、然し、*o*-Amidoazotoluol 實驗時に於ても屢々認め得る所見である。余は癌化傾向の微弱なる條件の下にある *o*-Amidoazotoluol 飼養時肝に對して特にかくの如き像を留意することが多いのであるが、其際、潤管部の増生が小葉改築の重要役目を演じつゝあることを認めるものである。

かくして *m*-T の第4期、即、輪狀硬變期に移るのであるが、此期には前期に具備された増殖要素の一部が漸次減じ、専ら潤管の増殖を残す例を主とするに至る。此期に於て興味あることは今や硬變像を具備せるにも拘らず、肝細胞が一般に旺盛なる糖原形成能を示す點にある。而、かくの如き肝細胞の病變進行の頓挫とも呼ぶべき所見は、曩に *o*-Amidoazotoluol の場合の第3期に於て、天野、安藤氏が指摘せるところによく類似し、前癌的變化と稱せられる結節性増生の發現(*o*-Amidoazotoluol の第4期)は、かくの如き一過性の肝細胞病變の頓挫に續いて認められたのである。

かく比較し來つて *m*-T の肝病變が癌化の可能性ありとすれば、その第5期以後に於て發現が期待せられる。その第3及第4期に於ても肝の結節性増生が輕度乍ら存するも、これ必ずしも肝細胞の旺盛な再生力を示すものではない。然るに、事實第5期に於ては間質部に増殖しつゝあつた膽管の中から活潑な核活動力のある前癌的増殖(これは第3期の膽管増生を續くものではあるが、それとは全く性格の異つた増殖組織である)を呈せるものが2例現はれた。これは癌化の豫徴として看過すべからざる事實に屬する。

最後に今一つ比較すべき點は、余の第1報以後に現はれた丸谷氏(1940)の Butter Yellow 飼養時に於けるラッテ肝變化である。氏は肉眼的に第1期(1~20日)顆粒狀變化の發せざる時期、第2期(22~60日)顆粒狀化期、第3期(65日以後)腫瘍化期と3期に大別してゐるが、組織學的には更に第1期を2者に分ち、前半(1~16日)を漿液性肝炎期、後半(12~20日)を膽管増殖、周邊肝細胞の排列異常期としてゐる。此内第1期の前半は頗る余の m-T 第1期に類し、後半期も又餘る第2期によく類してゐる。然し、後半期に於ける潤管部の増殖に就ては明記がないし、此點余の第2期とや相違するものがあるが如くである。又、氏の第2期と余の第3期とを比較するに、これ又類似點が頗る多い。強ひて云へば氏の場合には潤管部の増殖が注目を牽いてゐず、且、膽管の増殖が強且その内腔擴大も著しく、余の場合と異つて囊腫化の傾向が示されてゐる。蓋し、内腔の擴大は同時に存する間質結締織の増加に負ふもので、余の場合この結締織に食なる爲にこの現象も亦認め難いのであらう。更に余の場合には肝細胞の管狀排列即、偽膽管形成が、此膽管増生と併行して存在してゐるのに對し、かくの如きものに對する記載も丸谷氏の場合には見られない。然し逆に、肝細胞の結節性肥大は氏に多く、余に輕度である。併、氏の最終期たる第3期と余の第4・5期と大いに相違して來るが、要は氏の場合の旺盛な肝細胞の前癌的増殖が、余の場合には缺けてゐることである。然し、余の場合には前述の如く膽管の前癌的増殖が見られ、これに類する變化は此の場合に認められてゐない。

かく m-T と Butter Yellow の變化とを比較し來れば、最後の前期に於て異なることありきは云へ、實驗前半に於て兩者は實によく類似し、m-T と o-Amidoazotoluol の場合よりも強い。從つてこの現象は Butter Yellow の初期に於ける分解產物が、頗る m-T に類せる障礙作用を有するものとも考へられる。Butter Yellow からは既述の如く分解產物として p-Aminodimethylanilin の如きものを生ずることが豫想されるが、その作用様式の問題は今後の實驗に俟つ外はない。

唯、最後に、此等物質の作用様式を比較して等しく思考せられる問題は、此等藥物が肝に慢性に作用するに當つて、時と共に次第に作用様式を變ずる點である。これを從來の藥物學に於ける習慣性解毒性の側から解するならば、各種の組織に新性格が生ずる譯である。例之、m-T に於ては、遂には膽管に作用する力を失ひ(長岡氏(1935)は犬の實驗にて、m-T は膽管毒なりといふ)、肝細胞に對する影響も亦變つて來る。これを肝細胞の解毒作用昂進による膽管障礙の輕減と思考するに否に拘らず、肝細胞抵抗力の變化は確かに存する筈である。殊に藥物學の習慣性の場合と異り、我々の

場合實驗臓器に形態學的變化が刻々生じつゝある故この感が深い。従つて、實驗初期に於ける m-T 乃至其他物質の分解處理様式は實驗末期に於けるそれとが、同一であるやは茲に再吟味しなければならない。例之、橋本氏實驗に於けるが如く、o-Amidoazotoluol が家兎に與へられて acetyl 化せられた p-Toluyldiamin を生ずることも、それは必ずしも前癌的分解様式を示すとは斷定し難い。又、政山氏等實驗に於ける Butter Yellow の肝臓に於ける分解も、それが前癌乃至癌化組織に於て果して實驗初期と同様の過程及程度(量)によつて行はれてゐるか(佐藤氏に對する天野附議 1940)。此等の問題こそ發癌剤の前癌期に於ける意義を解するに重要意義を有するものと云ふべきである。而、かくの如き點に眼を向けさせ得るに至つた意味で、余の m-T に關する實驗は發癌機轉分析といふ問題に若干の寄與をしたものと信ずる。

## 第7章 結 論

肝癌發生剤 o-Amidoazotoluol の發癌機轉を模式的に分析する目的で、m-T oluyldiamin の長期 ラツテ飼養實驗(m-T オレフ油液を粃米に混入飼養)を試みた。o-Amidoazotoluol の水素添加による Azo 結合の分解には p-Toluyldiamin の發生が豫想され、同様にして p-Amidoazotoluol の分解時には m-T の發生が豫想される。而も、p-Amidoazotoluol には肝病變を惹起する能力なく、m-T には肝毒性が存し、且、後者には犬に黄疸を發し、持續によつて肝硬變を發するところと認められてゐる。他方 o-Amidoazotoluol も犬及家兎に於て輪狀肝硬變を生ずるに止まつてゐる。此際 m-T の長期使用時ラツテ肝に如何なる作用あるやが興味ある問題である。

m-T を以てラツテを長期飼養すれば、潤管部の増生を特徴とする未記載の病變たる一種の輪狀肝硬變を生ずる。余はこれを細膽管増生性輪狀肝硬變と命名した。この前後の變化を含めて、本實驗時の肝變化は5期に分つて觀察するのが好都合である。

第1期は高度の漿液性肝炎期で肝細胞一般の變性、解離、浮腫等が現はれ、第2期は小葉周邊部肝細胞の賦活と此部の輕度瀰漫性白血球浸潤が見られる。第3期には潤管部の増生と共に、或は小葉間膽管、或は偽膽管(肝細胞による)の竈狀増生が發現する。第4期にはこの潤管部の増生のみが顯著となり、肝小葉の改築が完成され、特有的輪狀肝硬變が惹起される。然し、此期の肝細胞は糖原形成能旺盛で、病變の直線的進行に停頓期に入つたかの感あるも、これは天野、安藤氏が o-Amidoazotoluol 飼養ラツテ肝癌發生時の第3期と名付けた場合に類するものである。而も、o-Amidoazotoluol の場合には續いて前癌的性格を有する結節性増生期(天野、安藤氏の第4期)

が来るのであるが、m-T の場合には、この停頓期に續いて期待せられた第5期に於て肝細胞の前癌的増生が未だ發現しない。然し、前述の第3期の遺殘像を見做すべき膽管増生竈が極めて異型的な前癌的結節に發展したもの2例を認めた(第5期)。此間終始黃疸を發しない。

第2期は實驗10~25日、第3期は25~50日、第4期は50~80日で、第5期はそれ以後である。動物の最長生存日数は168日であつたが、一般にm-Tの毒性は強く、實驗第4週に於て既に全動物の4分の3以上(181匹)を失ひ、4週以上生存したものは僅かに36匹、8週以上は14匹であり、100日以上に及んだものは5匹に過ぎなかつた。

m-Tは實驗動物に於て肝細胞及膽管系の兩者に障礙を與へるが、後者に於て肝に解毒性の獲得せられるに及んで潤管部の障礙並に再生を最も強く招くものである。

發癌分析用物質として觀する時、m-Tはその作用初期に於て(第3期迄)Butter Yellow 投與時肝病變(硬變像を呈す)の形成過程に類似してゐるが、毒作用は後者よりも強い。組織學的にも多くの點で膽管に對し癌化作用を呈し得る見込はある。若しこれの毒性を緩和して、多量持續的に作用せしめ得れば、この目的に添ふことが豫想される。

## 文 獻

- 1) 天野重安、安藤徳弘、實驗的肝癌發生時に於ける核染色體の態度、並に之に基く腫瘍發生論、附、腫瘍學に於ける核アレルギー學說、癌、36, 50, (1942).
- 2) 橋本政一、黒瀬巖、黃疸に關する實驗的研究、岡山醫學會雜誌、451號、1237, (1927).
- 3) 橋本徳二、動物體內に於けるo-Amidoazotoluolの分解に就て、癌、29, 309, (1935).
- 4) 林隼人、トルイレンジアミン中毒性黃疸肝臓の組織學的研究補遺、日本病理學會々誌、29, 372, (1939).
- 5) 橋田雅人、肝硬度及肝癌に關する考察、殊に實驗的石炭テール飼養動物に於ける肝臓の變化、京都醫學雜誌、37, 189, (1940).
- 6) 川村麟也、吉田氏に對する附議、日本病理學會々誌、25, 411, (1935).
- 7) 木下良順、發癌性化學物質の研究、日本病理學會々誌、27, 665, (1937).
- 8) 木村哲二、今給黎堯、o-Amidoazotoluol飼養ラット肝細胞の形態學的變化、日本病理學會々誌、27, 6, (1937).
- 9) 丸谷八郎、Butter Yellowによる白鼠肝癌の組織發生學的研究、癌、33, 203, (1939).
- 10) Maruya, H., Morphological Studies on the Development of Liver Cancer by Butter Yellow. Jap. j. med. sci. V. Path. 5, 803, (1940).
- 11) 政山龍徳、佐藤壽昌、Dimethylaminobenzolの微量測定法並に其輕口の投與に於ける白鼠諸臟器内の分布及排泄に就て、大阪醫學會誌、847, (1941).
- 12) 長岡研二、トルイレンジアミン中毒性黃疸に於ける肝臓の組織學的所見に就て、日本病理學會々誌、25, 445, (1935).
- 13) 中澤忠雄、o-Amidoazotoluol飼養試驗による犬に於ける輪狀肝硬變並に胃、十二指腸潰瘍作成に就て、日



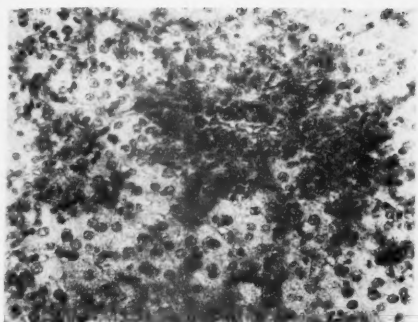


Abb. 4. Tubuläre Metamorphose der basophilen Leberzellen (sog. Regenerationsfigur) an der Azinus-peripherie. (10 tägige Fütterung. Ratte Nr. 27).

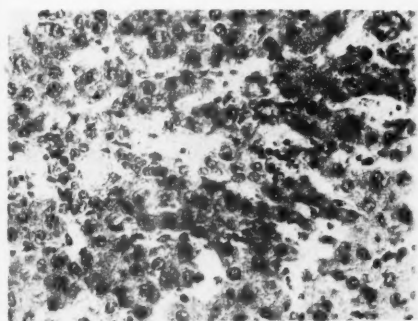


Abb. 5. Neubildung der Grenzzone zwischen Schaltstück und Leberzellen. Sog. Ampullenteil (Schaltstück) ist in dieser Abbildung deutlich sichtbar. (16 tägige Fütterung. Ratte Nr. 48).

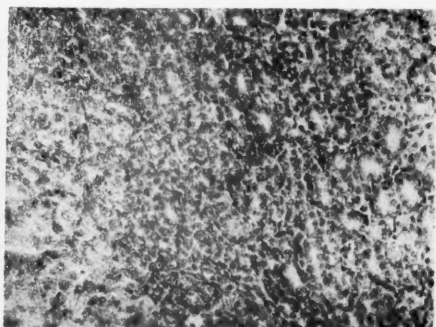


Abb. 6. Herdförmig gewucherte Gallengänge. (29 tägige Fütterung. Ratte Nr. 76).

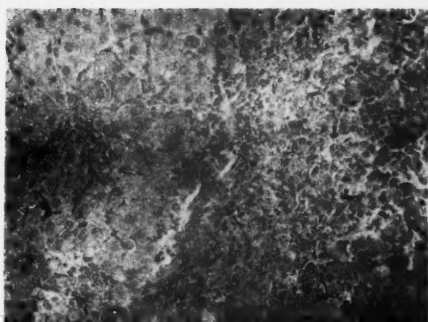


Abb. 7. Wucherung der Pseudogallengänge (bestehend aus Leberzellen) den Azinus entlang. Man sieht das gewucherte Schaltstück an beiden Grenzzonen. (57 tägige Fütterung. Ratte Nr. 92).

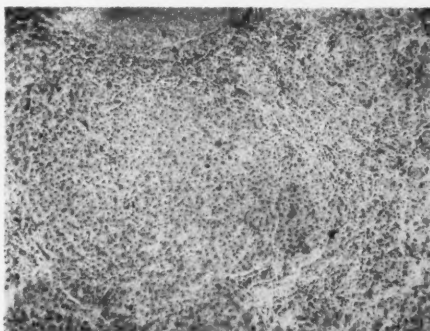


Abb. 8. Knotige Hyperplasie des Lebergewebes. Die umgebenden Leberzellen zeigen tubulär: Anordnung und werden von dem gewucherten Schaltstück durchsetzt. (64 tägige Fütterung. Ratte Nr. 95).

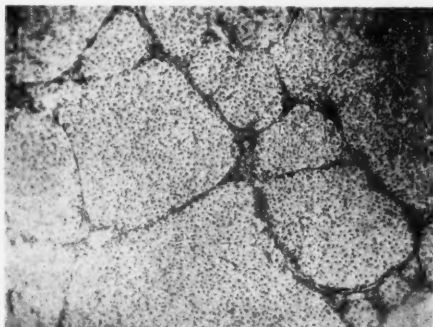


Abb. 9. Typische cholangioloplastische annuläre Lebercirrhose; das Interstitium ausschliesslich aus dem Schaltstück bestehend ohne Begleitung von Bindegewebswucherung sowie Zellinfiltration. (84 tägige Fütterung. Ratte Nr. 99).



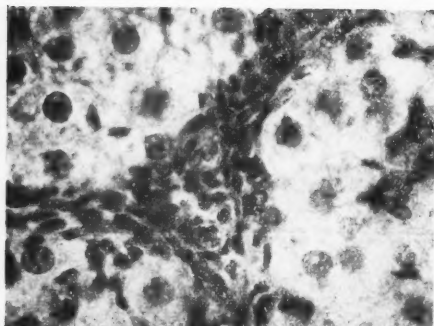


Abb. 10. Starke Vergrößerung des gleichen Präparates wie Abb. 9. (Oel-Imm.).

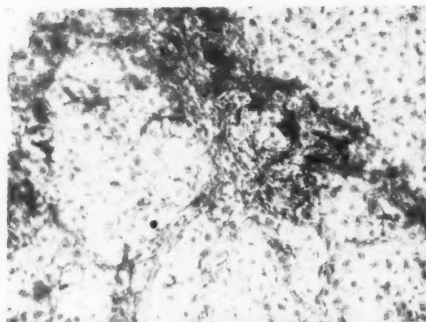


Abb. 13. Kommunikation des Schaltstücks und der intraazinösen Gallenspalte im präcirrhotischen Stadium. Tusche-Injektion in Ductus choledochus. (49 tägige Fütterung).

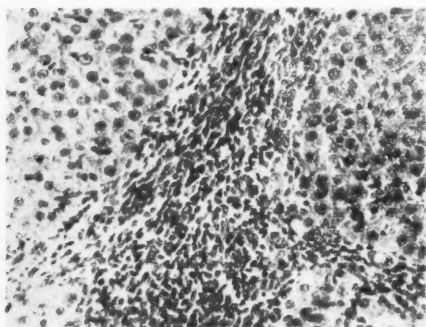


Abb. 11. Schaltstückwucherung des cirrhotischen Gewebes. (76 tägige Fütterung. Ratte Nr. 97).

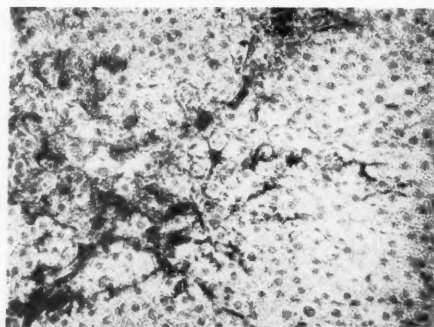


Abb. 14. Dasserbe wie Abb. 15.

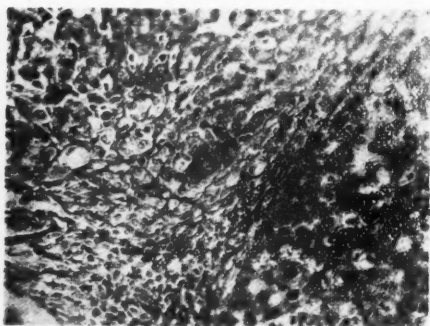


Abb. 12. Silberfibrillenfärbung bei dem gleichen Präparate wie Abb. 11. Die rosettenförmige Anordnung der Schaltstückepithelien macht sich bei diesem Präparate stark bemerkbar.

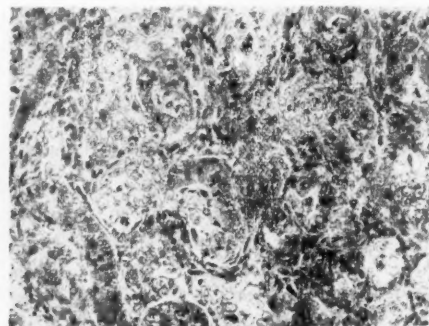


Abb. 15. Präkanzeröse Wucherung der interazinösen Gallengänge. (84 tägige Fütterung. Ratte Nr. 99).

本病生學會々誌, 26, 613, (1936). 14) 永田二郎, m-Toluyldiamin 飼與の肝臓に及ぼす變化に就て, 日本病理學會々誌, 27, 426, (1937). 15) 緒方知三郎, 第二「トルイレンヂアミン」中毒, 東京醫學會雜誌, 28, 509, (1913). 16) 大野章三, 實驗的黃疸發生論, 日本病理學會々誌, 21, 5, (1931). 17) 同人, 黃疸發生一元論, (1933). 18) *Rabl, R.*, Die Architektur der kleinknotigen Lebercirrhosen, *Virchow's A.* 294, 605, (1935). 19) *Sasaki, T. u. T. Yoshida*, Experimentelle Erzeugung des Lebercarcinoms durch Fütterung mit o-Amidoazotoluol. *Virchow's A.* 295, 175, (1935). 20) 佐藤壽昌, 動物體內に輸入せられたる Buttergelb の運命. (附議. 天野重安), 癌, 34, 193, (1940). 21) 上沼健衛, Toluyldiaminikerus に関する知見補遺, 實驗醫學雜誌, 15, 689, (1931). 22) 宇治千秋, Toluyldiamin 慢性中毒犬肝臓變化に就て(トルイレンヂアミン肝硬變), 日本病理學會々誌, 26, 580, (1936). 23) 渡邊四郎治, Toluyldiamin 飼養による肝硬變症に就て, (白鼠, 廿日鼠), 日本病理學會々誌, 27, 421, (1937). 24) 吉田富三, o-Amidozotoluol 飼養に因る家兎の輪狀肝硬變の成生に就て, 癌, 29, 302, (1935). 25) *Yoshida T.*, Über die Histogenese des experimentellen malignen Hepatoms (Leberzellenkrebs) durch o-Amidoazotoluol. Zugleich im Beitrag zu Frage der formativen Reizung Virchows. 癌, 36, 9, (1942). 26) 山下恵, 發癌準備要約に関する實驗的研究, (第二報), 肝癌發生と副腎, 癌, 33, 219, (1939).

### Auszug

## Experimentelle pathologische Untersuchungen über die langdauernde m-Toluyldiaminverabreichung (Eine Analyse des Wirkungsmechanismus der kanzerogenen Azoverbindung)

### I. Mitt. Die Veränderungen der Rattenleber bei langdauerndem Fütterungsversuch

Von

Jiro Nagata

(Pathologisches Institut der Kyoto Kaiserlichen Universität  
Leiter: a. o. Prof. S. Amano)

(TAFELN IX, X)

(Eingegangen am 9. November, 1943)

Um den Wirkungsmechanismus des Hepatom-erzeugenden Mittels, o-Amidoazotoluol (o-Am.) als Problemuster zu analysieren, wurden langdauernde m-Toluyldiamin (m-T.)-Fütterungsversuche bei Ratten vorgenommen. Im

allgemeinen kann man die Bildung von p-Toluylendiain bei der Abspaltung von o-Am. unter Hinzutreten von H<sub>2</sub>-Addition annehmen, während das m-T. bei der Abspaltung von p-Amidoazotoluol entsteht. m-T. besitzt eine hepatotoxische Wirkung, das p-Amidoazotoluol dagegen nicht. Die ikterogene Wirkung von m-T. beim Hunde ist bereits allgemein bekannt und dass die Applikation desselben eine Art von Lebercirrhose hervorruft, wurde auch mit Sicherheit bewiesen. Andererseits erzeugt o-Am. beim Hunde (sowie beim Kaninchen) annuläre Lebercirrhose — ein anderes Resultat als bei dem Versuch mit Ratten, bei welchen das Hepatom ohne vorhergehende cirrhotische Veränderungen entsteht.

Nun hat der Verf. bei langdauernder m-T.-Fütterung der Ratten eine eigenartige Form der annulären Lebercirrhose erzeugen können, die durch Wucherung des Schaltstücks gekennzeichnet ist. Dieser neuen Form möchte ich den Namen „cholangioloplastische annuläre Lebercirrhose“ (Cirrhosis hepatis cholangioloplastica annularis Nagata) geben. Bei dieser Art Cirrhose lassen sich im ganzen Verlauf fünf Stadien unterscheiden.

1. Stadium: Allgemeine Veränderung des Lebergewebes in Form von seröser Hepatitis (Dissoziation, Degeneration u. Oedem).

2. Stadium (10—25 Tage): Aktivierung der Leberzellen an der Azinus-peripherie mit leichtgradiger Leukocyteninfiltration an derselben Stelle.

3. Stadium (25—50 Tage): Eigenartige Wucherung des Schaltstücks, oftmals kombiniert mit herdförmiger Hyperplasie der interlobulären Gallengänge sowie der Pseudogallengänge (bestehen aus Leberzellen).

4. Stadium (50—80 Tage): Ausgeprägte Schaltstückwucherung mit gleichzeitigem Azinusumbau bezeugen einen besonderen Typus der annulären Lebercirrhose. Die Glykogenbildung der Leberzellen während dieser Zeit ist jedoch sehr auffallend; sie lässt eine Unterbrechung des Krankheitsfortschrittes vermuten (Phase der adaptierenden Detoxikation). Dieses Stadium entspricht sozusagen dem dritten Stadium der o-Am.-Fütterung, wie dieses von Amano u. Ando (1942) beschrieben wurde, wobei nämlich diesem dritten Stadium das der knotigen Hyperplasie (viertes Stadium bei der o-Am.-Fütterung), ein präkanzeröses Stadium folgt.

Bei m-T.-Fütterung beobachtet man keine solche präkanzeröse Veränderung der Leberzellen.

5. Stadium (nach 80 Tagen): Statt dessen bemerkte ich eine atypische präkanzeröse Wucherung der Gallengangsepithelien, die als eine Folge der

weiteren Entwicklung der herdförmig gewucherten Gallengänge zu betrachten sein dürften.

In keinem Falle wurde bei diesem Versuche Ikterus (Serumbilirubin-Probe!) beobachtet.

Die Giftigkeit des m-T. war sehr intensiv, und 3 Viertel aller Versuchstiere starben innerhalb der ersten 3 Wochen (181 Ratten). Überlebende Tiere wurden nach 8 Wochen nur 14 und nach 100 Tagen nur noch 5 gezählt. Die Lebensdauer war im längsten Falle 168 Tage.

Daher ist der Schluss berechtigt dass m-T. zu den Giften gehört, die gleichzeitig die Leberzellen leichtgradig und die Gallengänge schädigen. In der Späthälfte des Versuchs, wenn die Leberzellen die Fähigkeit zur Entgiftung erworben haben, nehmen dann die Störung und die Regeneration des Schaltstücks den stärksten Grad an.

Vom Standpunkt des Kanzerogenitätsproblems betrachtet, ähnelt der Wirkungsmodus von m-T. im beginnenden Stadium sehr dem der Buttergelb-Verabreichung (cirrhotische Phase), doch war in unserem Falle hier die Giftwirkung eine stärkere als bei der letzteren. Vermutlich kann man bei weiterer m-T.-Fütterung auch das Sichauswirken der Kanzerogenität im Hinblick auf die elektive Wirkung gegenüber den interazinösen Gallengängen erwarten.

## 乳癌に於ける二三の統計的觀察

山 本 つ や 子

癌研究会附屬康樂病院外科 (指導 前部長 久留勝博士〔現金澤醫科大學教授〕)

(昭和 18 年 11 月 30 日受付)

### 緒 言

本邦に於ける癌の統計に關しては、長與教授の廣汎にして精密なる統計あり。癌死亡の臟器別分類によるミ、昭和 5 年の女子の癌死亡は 21,743 例にして、その中生殖器官癌は 7,106 例にて第 1 位を占め、乳癌は 714 例にて第 5 位を占む。又臨牀材料によるミ、子宮癌は第 1 位にして 46.27%、乳癌は第 3 位にして 10.54% を占む。興味多き事は日本ミ英國ミの比較にして、第 1 表の如く、何れの國に於ても子宮癌及び乳癌は消化器に次いで大なるも、英國に於ては子宮癌ミ共に、乳癌に於ても相當多數を占めるに反し、本邦に於ては乳癌は子宮癌よりも絶對に少し、米國に於ても女子の癌死亡 7,496 例中子宮癌 1,578 例、乳癌 1,243 例なり。獨逸に於ては女子の癌死亡 5,067 例中子宮癌 740 例、乳癌 446 例なり。而して各國共に (子宮癌+乳癌) の數は、消化器癌に匹敵して多きも、子宮ミ乳癌ミの割合は、英米及び日獨の間に著明なる相違あり。之は何に由來するものであらうか。

第 1 表 日本ミ英國ミの癌死亡臟器別比較  
女子のみ引用 (長與教授の論文より引用)

臟 器	日 本		英 蘭 及 び ユ ー ロ ュ	
	實 數	%	實 數	%
口 腔	318	15	425	15
胃 及 肝	10,507	483	7,367	238
食 道	693	32	591	19
腸、直腸、腹膜	1,350	62	6,595	212
女子生殖器官	7,106	327	5,999	194
乳 房	714	33	6,052	195
皮 膚	93	5	447	14
其 他 臟 器	980	45	3,491	116
合 計	21,743	1,000	30,967	1,000

再び長與教授の、蘭領印度及び佛領印度支那に於ける統計に就いて見るに、蘭領印度に於ては女子に於ける癌發病は、子宮癌が第 1 位にして乳癌も相當多く見られる

第2表 蘭領印度に於ける癌死亡臓器別比較  
女子のみ引用(長興教授の論文より引用)

臓器	瓜哇人	支那人
子宮	195	78
乳腺	127	24
皮膚	146	10
卵巣	62	3
口腔	52	6
眼、眼窩	34	
肝臓	16	3
直腸	12	5
甲状腺	10	
頸部	2	2
腔	8	3
胃	8	
上下顎部	5	
咽頭		2

(第2表及び第3表)。又佛領印度支那に於ては總數 912 例中子宮癌 210 例 (23.16%) にして第1位、乳癌は 153 例 (16.76%) にして第2位を占む。

私立北京協和醫學院、胡正祥(1936)の北京に於ける統計による(第一圖)、女子 442 例中生殖器官癌 305 例 (69.00%) にて絶對多數を占め、乳癌は之に次いで多きも 76 例 (17.19%) なり。胡氏は斯く生殖器官癌(就中子宮頸部癌)多きは出産率高き (5.19) 爲であらうと説けり。

斯くて民族的に(子宮癌+乳癌)の率は甚しき相違なきにも拘はらず、子宮癌對

第 1 圖

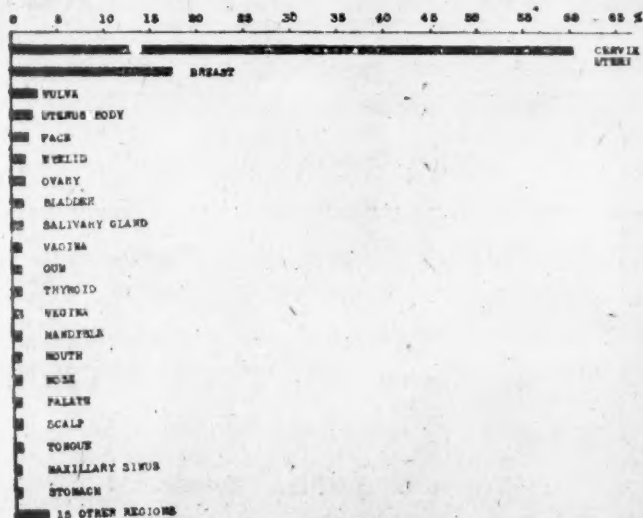


Chart IV. Sites of carcinoma arranged in order of frequency in Chinese females (442 cases)



第3表 佛領印度支那の癌 女子のみ引用  
(長興教授論文より引用)

臓器	数	%	臓器	数	%
子宮	210	23.16	胃	19	2.08
乳腺	153	16.76	腸, 直腸	11	1.20
頭部	151	16.54	肝	8	0.87
口腔及附屬器	93	10.19	肺	2	0.21
頸部	69	7.56	腎	2	0.21
四肢	54	5.91	脾	1	0.10
外陰部	51	5.58	不明	12	1.31
卵巣	47	5.15	合計	912	100
軀幹	29	3.71			

乳癌の頻度の上に著しく相違するは、其の生活様式の相違によるものならん。Sigismund は獨身者は生殖器癌に比較し乳癌多く、反之結婚せる者は子宮癌多き事は單に出産のみならず、婦人の社會的地位にも關係ありとせるも、本邦に於いては性生活の經驗なき乳癌患者に接する事極めて稀なり。

Mastopathia と乳癌との關聯に就いては、種々なる方法によつて統計が行はれ、或は是とし、或は非とするも、本題に關しては、既に前醫長久留勝博士の詳細なる報告あり。

余は主として乳癌及び Mastopathia に就き、妊娠、分娩、授乳及び月經の影響を調査し、併はせて乳癌の一般的統計的觀察を行へり。

### 調査材料

1934年5月20日より1941年3月20日迄の間に、癌研究會附屬康樂病院外科に於て入院治療せられたる乳癌124例につき調査を行へり。而して中男子1例、副乳より發生せる乳癌1例、乳腺 Paget 氏病2例を含む。猶同期間に於ける Mastopathia chronica cystica (以下單に Mastopathia と略記す)44例、乳腺纖維腺腫12例及び同期間に手術せられたる女子の胃癌135例、女子の直腸癌65例につき比較對照せり。

### 統計的事項

#### 妊娠、分娩、授乳及び月經との關係に就いて

(1) 年齢的關係 乳癌に於ては、從來行はたる統計の成績と同じく、46~50歳の間に最も多くして、27.6% 占む。同じく Mastopathia に於ては、41~45歳に最も多く38.6%を占む(第4表)。即ち乳癌と Mastopathia の間には5年間の開きあり、少



數の經驗より斷定を下すは稍早計の譏を受く可きも、Mastopathiaの癌性惡變に數年を要すを解釋し得ざるに非ず。完成されたる Mastopathia の放置に依り、癌發生の危險甚だ大なるは組織的にもよく證明し得らるゝを以てなり。乳腺纖維腺腫に就いて觀察するに、25 歳以下の若年者群(25.0%)と 36~40 歳の中年(33.3%)に最も多し。この中後者は Mastopathia の部分的所見を解釋すべきもの絶對多數を占め、前者を本質的に區別すべきものとす、

第4表 1934年5月20日より1941年3月20日に互り康樂病院外科に於て入院治療を行ひたる乳癌124例につき 年齢的關係

30 以下	31~35	36~40	41~45	46~50	51~55	56~60	61~65	66~70	70 以上
2	6	12	27	34	21	8	7	1	6
1.6	4.9	9.7	21.1	27.6	16.9	6.5	5.7	0.8	4.9

同期間に於ける Mastopathia 44 例につき 年齢的關係

30 以下	31~35	36~40	41~45	46~50	51~55
1	2	8	17	12	4
2.3	4.5	18.2	38.6	27.3	9.1

同期間に於ける乳腺纖維腺腫12例につき 年齢的關係

25 以下	26~30	31~35	36~40	41~45	46~50	51~55
3	1	2	4	0	0	2
25.0	8.3	16.7	33.3	0	0	16.7

次いでに癌の年齢的關係を、他臓器の癌即ち胃及び直腸癌の年齢關係を比較するに(第5表)、46~50歳に稍多きも(18.5%)餘り著明ならず、全體に41~65歳に殆んぞ平均して分配さる。直腸癌に於ては56~65歳に稍多きも(56~60歳群、61~65歳群共に16.9%)著明ならずして一般に31~65歳に多し。

第5表 1934年5月20日より1941年3月20日に互り康樂病院外科に於て入院治療を行ひたる女子胃癌135例につき 年齢的關係

30 以下	31~35	36~40	41~45	46~50	51~55	56~60	61~65	66~70	70 以上
5	9	7	22	25	20	18	20	8	1
2.7	6.7	5.2	16.3	18.5	14.8	13.3	14.8	5.9	0.7

同期間に於て入院治療を行ひたる女子直腸癌 65 例につき 年齢的關係

30 以下	31~35	36~40	41~45	46~50	51~55	56~60	61~65	66~70	70 以上
2	7	7	5	6	9	11	11	4	3
3.1	10.8	10.8	7.7	9.2	13.8	16.9	16.9	6.2	4.6

(2) 月經閉止期との關係 月經に關して供述ある 102 例の乳癌, 39 例の Mastopathia 及び 14 例の乳腺纖維腺腫に就きて觀察せり (第 6 表).

第 6 表 乳癌 Mastopathia 及び乳腺纖維腺腫と月經閉止期との關係

月經閉止期に達せざるもの	月經閉止期以前に腫瘍を發見し居るもの	月經閉止期に入る頃腫瘍を發見せるもの	月經閉止期以後に腫瘍を發見せるもの
乳 癌			
62	2	4	35
59.8	2.0	3.9	34.3
Mastopathia			
33	0	4	2
84.6	0	10.3	5.1
乳 腺 纖 維 腺 腫			
9	0	0	1
90.0	0	0	10.0

乳癌に於ては月經閉止後に腫瘍發見せるもの 34.3% なるに反し Mastopathia に於ては僅に 5.1% に過ぎず. 又月經閉止期以前のものは乳癌 59.8%, Mastopathia 84.6% にして, Mastopathia に絶對に多し. 上記年齢の統計と對照するに, 丁度この兩疾患の發病期の間は月經閉止期に相當するを知る. この事實は又逆に月經閉止を招來する, 或は月經閉止に伴ふ内分泌的變化がこれら兩疾患の發病に關聯すべきを暗示するものなる可し.

乳癌中月經閉止後腫瘍發見せしもの 35 例につき, 月經閉止より, 始めて腫瘍を發見せし期間に就いて觀察するに (第 7 表). 1 年後及び 10 年以上に絶對多數を占む. 而して前者は恐らくはその以前より腫瘍ありしものなるべく, 本質的には月經閉止前後に腫瘍形成を發見せる 1 群と認むる事を得ん. 之に反し月經閉止後 10 年以上經過せしものに再び乳癌發生者の多數を見る事は注目に價する事實なり. 我々は之を老年なる因子が内分泌性因子に代りて再び癌腫發生を容易ならしめたるものと思せん.

第7表 乳癌と月経閉止後経過年数との関係 (35例につき)

1年以内	2年	3年	4年	5年	6年	7~9年	10年以上
9	0	4	4	5	2	0	11

(3) 結婚及び分娩との関係 女子の乳癌 123 例中未婚者 (性生活を経験せずとの意味に非ず) は 1 例 (1.1%) のみにして, Mastopathia の 44 例は總べて既婚者なり. 又乳腺纖維腺腫は 12 例中 3 例未婚なり. 猶胃癌に就いては, 135 例中未婚 1 例 (0.74%), 直腸癌に就いては, 65 例中未婚 2 例 (3.08%) を占む.

乳癌と分娩との関係を, 45 歳以上の 87 例に就き (35 例は 44 歳以下, 1 例は不明) 見るに (第 8 表), 1~3 回經産婦最も多く (34.5%), 反之胃癌 (44 歳以下 38 例を除き, 97 例につき) 及び直腸癌 (44 歳以下 21 例を除き, 44 例につき) に於ては 4~7 回經産婦絶對に多し. 即ち未産婦及び 3 回以下經産婦は, 乳癌に於ては 54.0% を占むるも, 胃癌 34.1%, 直腸癌 18.2% にして, 乳癌は少數經産婦絶對に多し.

分娩回数に就き, 乳癌と Mastopathia を比較するに, 乳癌は未産婦を通算するに 54.0% を占め, 又 Mastopathia は同上通算 64.7% を占む. (45 歳以上のものは少數なるため, 30 歳以上の 17 例に就き調査す). 即ち乳癌及び Mastopathia 共に少數經産婦に頻發する事は注目に値し, 殊に我々の經驗にて未婚婦人殊に性生活の經驗なき未婚婦人に, これ等兩疾患を見る事殆んど無き事實と共に, 後述の如く, 授乳を伴はざる性生活がこれら兩疾患の發生に重大なる關係あるを暗示するものなり.

第8表 乳癌と分娩との関係

分娩	0 (%)	1~3 (%)	3~7 (%)	8 以上 (%)
乳 癌	19.5	34.5	27.6	18.4
胃 癌	15.5	18.6	47.4	18.6
直 腸 癌	2.3	15.9	47.7	34.1

未産婦及び 3 回以下經産婦: 乳癌 54.0 胃癌 34.1 直腸癌 18.2

分娩	0 (%)	1~3 (%)	4~7 (%)	8 以上 (%)
乳 癌	19.5	34.5	27.6	18.4
Mastopathia	29.4	35.5	29.4	5.9

未産婦及び 3 回以下經産婦: 乳癌 54.0 Mastopathia 64.7  
Mastopathia を併存せるもの 81.2

乳癌發見の時期と最終分娩との間の経過年数: 45 歳以上にして供述明らかなる 46

例に就き観察せり(第9表)。最終分娩後1~5年及び16~20年の兩者に多發するは上記月經閉止との關係に於いて記載する如き理由に依るものなるべし。

第9表 乳癌發見の時期と最終分娩後經過年數との關係

年 齡	1~5年	1~10年	11~15年	16~20年	21~25年	26~30年	31~35年	36年以上	計
45~49歳	7	2	4	6	3	2			24
50~54歳	1	3	3	1	3	1	1		13
55~59歳			2	1					3
60~64歳				1	1				2
65~69歳									0
70歳以上						1	2	1	4

(4) 乳癌と授乳との關係 授乳に關して明らかなる供述ありし83例に就き觀察せり(第10表)。授乳の方法に就きては、I、分娩を行ひたるも、全く授乳せざるもの。

第10表 乳癌と授乳との關係

	I	II						III
	全く授乳せず	乳汁分泌不十分なるもの 一部補乳	片側授乳 主に患側	片側授乳 主に健側	授乳時期の不十分なるもの 授乳中異常分娩 乳兒死亡	授乳中異常分娩	其の他	全部授乳
實 數	5	5	7	10	15	13	7	28
%	5.6	5.6	7.8	11.1	16.6	14.4	7.8	31.1
			24.7		38.2			

	I	II						III
	全く授乳せず	乳汁分泌不十分なるもの 一部補乳	片側授乳 主に患側	片側授乳 主に健側	授乳時期の不十分なるもの 授乳中異常分娩 乳兒死亡	授乳中異常分娩	其の他	
實 數	0	2	1	7	1	7	2	11
%	0	6.4	3.2	22.6	3.2	22.6	6.4	35.5
			32.2		32.2			

	I	II						III
	全く授乳せず	乳汁分泌不十分なるもの 一部補乳	片側授乳	授乳時期の不十分なるもの 授乳中異常分娩 乳兒死亡	授乳中異常分娩	其の他		
實 數	0	1	1	0	4	0		20
%	0	4.0	4.0	0	16.0	0		80.0
			8.0		16.0			

II, 授乳障礙として, a) 乳汁分泌不十分にして, 牛乳ミルク等を補ひ與へたるもの, 及び患者の都合又は一例乳腺の分泌不十分なるため, 主として片側授乳せるもの. b) 授乳期間不十分にして, 授乳中乳兒死亡し其の後授乳中止せるもの, 異常分娩(流産, 死産, 早産にて死亡)のため授乳せざるもの及び患者又は乳兒の疾病等の事情より授乳中止せるもの. III. 出産せる乳兒全部に自身で, 兩側乳房より同程度に授乳したるものを分てり.

今之を, 主として胃及び直腸癌患者の授乳の關係と比較するに(少數例なりとは云へ), 乳癌及び Mastopathia に於ては第1群及び第2群絶對に多きに反し, 胃及び直腸癌に於ては第3群絶對多數を占む. 即ち之を上述の妊娠回数の少きものに乳癌並に Mastopathia 發生多き事實と併せ考察するに如何に性世活に入れる婦人に於いて不十分なる授乳が Mastopathia 引いて乳癌の發生に至大の關聯を有す可きかを察知するに足る.

(5) 妊娠の乳癌に及ぼす影響 乳癌と妊娠を合併せるもの4例あり. 1例は Steintal I, 2例は Steintal II, 1例は Steintal III の時期に屬す. 又分娩後3日目にして始めて乳癌を發見せる1例あり. 一般に妊娠は乳癌の發育を促進し, 授乳は其の發育を阻止すると言はる. 妊娠と合併せる乳癌が豫後不良なりとは周知のこゝにして, 本例に於ても, 3例は比較的新しき症例にして遠隔成績を知り得る時期に達せざるも, 之を除く2例中, 1例は根治手術後6ヶ月後肋膜に轉移を生じ, 他は分娩後發見せられたるものは根治手術後31日目に既に肺轉移を證明せられたり. 猶最近の3例中の1例は Steipthal III にして, 姑息的手術を行ひたる後ラヂウム照射を行ひたるも, 手術後3ヶ月にして皮膚轉移多發せり. 即ち何れもその経過は甚だ不良なり.

#### 一般統計的事項

(1) 始めて乳癌を氣付きてより(主として腫瘍發見)始めて醫師を訪れる迄の期間. 既に他醫より手術せられたるもの3例を除き, 其の他の120例に就きて, 1934年5月20日より1938年3月20日迄48例, 1938年3月21日より1941年3月20日迄72例に分ちて觀察するに(第11表), 6ヶ月以内に醫師の診察を求めしものは, 前半期に於ては, 僅かに33.4%即ち $\frac{1}{3}$ に過ぎざりしが, 後半期に於ては52.8%即ち約半数に及びたることは, 癌に對する認識が一般に廣く行き互りたる現象なりと考ふ. 然るに手術に對する恐怖, 苦痛少き爲左程惡性と考ふる事を好まず放置する, 或は醫師より差支へなしと言はれ苦痛なきため放置する等の事情により, 早期手術の時期を失するものあるは, 猶遺憾の極にして, 吾人は癌の早期發見, 手術に向つて一層の努力を致さ

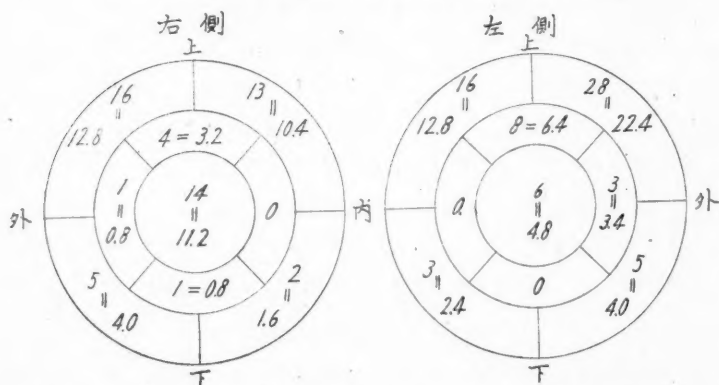
ざる可からず。

第 11 表 始めて腫瘍を発見して始めて醫師を訪れる迄の期間

	1934~1938	1938~1941
4週以内	14.6%	18.1%
1~3 月	14.6%	16.4%
4~6 月	4.2%	15.3%
小 計	33.4%	52.8%
7~12 月	10.4%	9.7%
1~2 年	20.8%	12.5%
2~3 年	16.6%	9.7%
3 年以上	16.6%	13.9%
供述なし	2.1%	1.4%

(2) 乳癌の占居部位 従来の統計と同じく、外上部を占むるもの多きも、中央部を占むるもの及び内上部を占むるものも亦可成りに多し。

第 12 表 乳癌の占居部位 (重複癌 4 例, 對側轉移(?) 1 例)



(3) 治療術式 乳房切斷は大胸筋の  $\frac{1}{3}$  乃至  $\frac{2}{3}$  を犠牲にし、腋窩脂肪組織を主腫瘍と完全に連結せしめたる状態にて廓清す。皮膚は腫瘍の位置並に浸潤の程度に依り切開法を異にす。屢皮膚缺损部に一時的或は二時的に表皮移植を行ふ。最近の症例に於ては全例小胸筋をも切除す。

鎖骨上窩の淋巴腺廓清を行ひたるものは 8 例あり。

治療方法及び症例数は次の如し。

根治手術後放射線を施行せるもの	100 例
姑息手術後放射線を施行せるもの	19 例

單に乳房切斷のみを施行せるもの	1 例
放射療法のみを施行せるもの	1 例
手術を希望せずその儘退院したるもの	1 例
他醫にて根治手術を受け、今回は Mastopathia にて入院せるもの	1 例

(4) 手術死亡 手術に於ける直接死亡は2例のみにして、手術に對し1.66%，全症例に對し1.62%なり。第1例はSteinthal IVにして、第1回手術は型の如く乳房切斷並びに腋窩淋巴腺廓清を行ひ、其の後5日目、鎖骨上窩淋巴腺廓清を行ひたるに、丹毒を合併し、又胸廓の穿孔に依り氣胸を併發し、第1回手術より48日目、第2回手術より43日目に死亡す。第2例はSteinthal IIにて、根治手術を行ひたるも、手術中胸溢血の發作を起し、意識恢復せざるまゝ死亡せり。

(5) 遠隔成績 3年永續治癒率は第13表の如し。

第13表 乳癌手術の3年永續治癒率

		無症候生存		不 明		再 發 生 存	
Steinthal I		2 (66.7%)		1 (33.3%)		0	
Steinthal II	組織學的に腋窩轉移なし	4 (57.1%)	36.7%	2 (8.7%)	6.7%	3 (13.0%)	10.0%
	組織學的に腋窩轉移あり	7 (30.9%)		0		0	
Steinthal III	組織學的に鎖骨上窩轉移なし	0				0	
	組織學的に鎖骨上窩轉移あり	0				0	
Steinthal IV		1 (33.3%)					

Steinthal IV の1例は胸骨轉移ありしものにして、よく放射線療法に反應し、6年6ヶ月を経るも無症候にて生存す。

猶3年以上経過觀察せる48例に就いて見るに。

3年以上生存	15 例
1年以上3年以内死亡	18 例
1年以内死亡	11 例
直接死亡	1 例
不 明	3 例

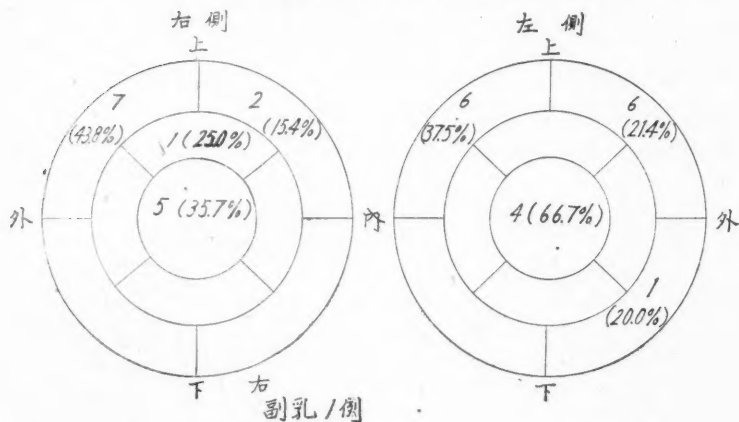
乳癌手術再發せるもの50例にして、その部位を示さば。

遠隔臓器再發	34 例
肺 轉 移	18
肋膜轉移	1



皮膚轉移	3	}
骨轉移	8	
肝臓その他腹部不明臓器	4	
局所再發	6例	
鎖骨上窩再發	5例	
再發部位不明	10例	

第14表 乳癌の占居部位と遠隔臓器轉移との關係  
(括弧内は各領域に於ける癌發生との比率)

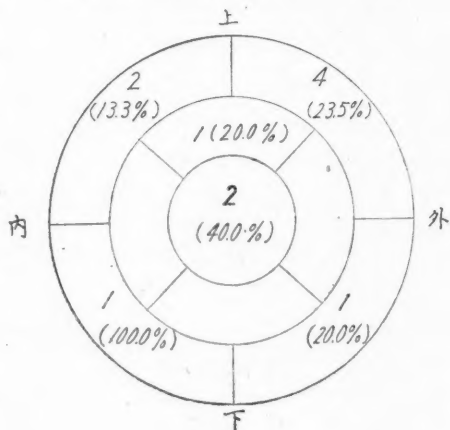


乳癌の占居部位と遠隔臓器轉移との關係を見るに、第14表の如く、少数にて決定し難きも、内上部、外上部及び中央部を占むるものに遠隔臓器轉移多きが如し。

又之に反對に、乳癌の占居部位と3年永續治癒との關係を示さば、第15表の如く、少数に過ぎて、著明なる結果を現はさず。

年齢と3年永續治癒との關係に於ては(第16表)、同じく症

第15表 乳癌の占居部位と3年永續治癒との關係  
(括弧内は各領域に於ける癌發生との比率)



例少く、著明なる結果を示さず、一般に若年なる程再發多き事は認めらるゝところなるも、本統計に於ては顯著ならず。

第 16 表 年齢と3年永續治療との關係

		30~40歳		41~50歳		51~60歳		61~70歳		70歳以上	
		實數	%	實數	%	實數	%	實數	%	實數	%
Steinthal I		1	100.0			1	100.0				
Steinthal II	組織學的に腋窩轉移なし	2	66.7	5	41.7	2	40.0	1	100.0		
	組織學的に腋窩轉移あり			2	50.0	0	0			1	100.0
Steinthal III	組織學的に鎖骨上窩轉移なし	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	組織學的に鎖骨上窩轉移あり			0	0						
Steinthal IV						1	50.0	0	0		

### 組織學的事項

乳癌の絶對多數が組織學的に悪性度甚だ高き充實性癌(單純癌)なる事は久留前醫長に依り再三指摘される事なるを以て、茲には詳細に立ち入る事を避け簡単に表示するに留む。示指頭大以下の極めて小さき乳癌に於いても、既に充實性の胞巢を形成し、浸潤性發育の極めて旺盛なる事は、本疾患の再發形成して、遠隔臓器轉移甚だ多き事と共に注目すべき事です。又甚だ重要な Mastopatia と乳癌の組織學的相關に關しても茲には觸れざる事です。



第 17 表 調査せられたる乳癌  
116 例の組織學的分類

### 總括及び結論

(1) 1934年5月20日より1941年3月20日迄の間に、癌研究會附屬康樂病院外科に於いて入院治療せられたる乳癌124例、Mastopathia 44例及び乳腺纖維腺腫12例に就き統計的觀察を行ひ、同期間に加療せられたる胃癌及び直腸癌のそれと比較對照せり。

(2) 年齢的關係に於いて、乳癌(46~50歳に頻發)の場合に、Mastopathia(41~45歳に頻發)の場合に5年の開きある事實は、これら乳癌の絶對多數に Mastopathia の併存を證明し得たる事實と共に、Mastopathia の癌性惡變に要する時間的關係に或る種の示唆を與ふるものならん。眞の乳腺纖維腺腫は若年に頻發す。

(3) 調査せる乳癌竝に Mastopathia 患者にて未婚者は殆んど絶無に近く、兩疾患とも既婚の未経産婦乃至少數経産婦に頻發す。(この事實は直腸癌竝に胃癌患者の出産回數と比較する時、甚だ著明なる差異を以て現はる。)然して経産婦に於いても授乳機轉の異常(妊娠中絶、産兒死亡、乳汁分泌不良、人工榮養、片側授乳)を認むる場合に兩疾患とも壓制的に多數に出現するは注目に値す。乳癌の最大多數が乳腺症の母地に發生するこの説(久留)は本統計よりも肯定せられざる可からず。

(4) 乳癌中比較的高年の授乳機轉に異常少き多産者に發生する一群あり。

(5) 妊娠は發生せる乳癌の進行促進に重大なる役を演ず。

(6) 根治手術後放射を施行せるもの 100 例、姑息手術後放射を施行せるもの 19 例、單に乳房切斷のみを施行せるもの 1 例、放射療法のみ施行せるもの 1 例、手術を希望せずしてその儘退院したるもの 1 例、他醫にて既に乳癌根治手術を受けたるもの 1 例なり。

手術死亡 2 例、1.66% (1.62%) にして、死因は 1 例は術後丹毒併發に依り、1 例は手術中襲來せる腦血管發作に依る。

(7) 3 年以上経過觀察せる 48 例に就き、3 年以上生存 15 例、1 年以上 3 年以内死亡 18 例、1 年以内死亡 11 例、直接死亡 1 例、不明 3 例なり。

(8) 再發例中最も多きは遠隔臟器再發にして (34 例)、殊に肺及び骨轉移に依るもの多く、その他局所再發 6 例、鎖骨上窩再發 5 例を數ふ。

(9) 組織學的検査を行ひたる 116 例中充實性胞巢を形成する單純癌 87.1% (101 例) 嚢子狀細胞性腺癌 9.5% (11 例)、圓柱上皮性腺癌及び扁平上皮癌は夫々 1.7% (2 例) を占む。組織學的に最悪性を認む可き充實性癌の頻發する事は、乳癌再發の形式中遠隔臟器再發が最大多數を占むる事實を關聯し、重大なる事柄を呈す。

拙筆に臨み種々御便宜を賜はりたる長與所長並びに本題を賜はり、且つ終始御懇篤なる御指導、御教示並びに御校閲下されし久留前醫長に深甚の謝意を表し、又引續きて、御指導御校閲賜はりし梶谷醫長に深謝す。

(本稿は 1940 年夏著者より校閲を依頼されたるも小生の多忙の爲、發表遅延せるものなり—久留記)

## 引用文獻

- 1) Benjamin rice shore, Surgery etc. 1940, 71, 515.
- 2) Derra, Archiv kl. Chir. 198, 1940.
- 3) Heibrg, Barge and Pool Heiberg, Acta chir. scand. (Stockh.) 83, 1940.
- 4)

- C. H. Hu and K. Y. Chin, Chinese M. J. Supplement lpp. 43~63, 1936. 5) 久留勝, 癌, 36, 143, (1942). 6) 久留勝, 志田原群三, 日本外科學會雜誌, (1941). 7) *Lacassagne, A.*, Amer. J. Canc. 37, 1939. 8) 長興又郎, 癌特別號, (昭和8年). 9) 長興又郎, 康樂三號, (昭和15年). 10) *Schild's Warren*, Surgery etc. 1940, 71, 257. 11) *Sigismund Peller*, Surgery etc. 1940, 71, 1. 12) 竹田谷勤, 東西醫學, 1~4號, (昭和14年).

### Abstract

## Some Statistical Observations on Mammary Cancer

By

**Tsuyako Yamamoto**

(Division of Surgery, Kōraku Hospital of the Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo.

Ex-Head of the Division: Prof. *Masaru Kuru*, Professor of Kanazawa Medical College.)

(Received November 30, 1943)

Statistical observations were made on 124 cases of mammary cancer, 44 cases of mastopathy and 12 cases of mammary fibroadenoma treated as inpatients at the Surgical Division of Kōraku Hospital during the period of from May 20, 1934, to March 20, 1941.

Mammary cancer was found most frequently at the age of 46 to 50, and mastopathy 41 to 45, showing the difference of 5 years. This fact, taken together with the association of mastopathy with mammary cancer in the overwhelming majority of cases, seems to offer a certain suggestion as to the time relation of the malignant transformation of mastopathy. True fibro-adenoma is frequent among younger patients.

Practically the entire cases of mammary cancer and of mastopathy were married women, including a few parous women. It is worthy of note, however, that among parous women those showing some abnormality in lactation mechanism showed overwhelmingly high rate of mammary cancer and mastopathy. The theory that mammary cancer develops on the basis of mastopathy (*Kuru*) may be said to be substantiated by this observation.

There was a group of mammary cancer cases of relatively aged multiparous women with little lactation abnormality. Indications were obtained

also of the important rôle which pregnancy may play in the acceleration of the progress of mammary cancer.

There were 2 cases of death at operation, namely 1.62%: One due to postoperative complication with erysipelas, and the other due to the attack of apoplexy during operation.

Among 45 cases kept under observation for over 3 years after operation, 15 survived over 3 years, 18 died after 1 year but before 3 years, 11 died within 1 year, and 1 died at operation.

Recurrence was most frequent in distant organs (34 cases), especially in those due to lung and bone metastases. There were 6 cases of local and 5 cases of supraclavicular recurrences.

116 cases were examined histologically, and as many as 101 (87.1%) were carcinoma simplex of the solid type. Reticular cell adenoma, cylindro-epithelial adenoma and squamous cell epithelioma cases were 11 (9.5%), 2 (1.7%) and 2 (1.7%), respectively. It may be noted that in the cases here considered the majority of the cancers were of the solid type, which is regarded as most malignant histologically, and this may be related to the fact that the recurrence took place in distant organs in the great majority.

### 3 Fälle von xanthomatöser Geschwulst

Von

**Kenzo Kashikura**

(Aus dem Pathologischen Institut der Keio-Gijuku Universität zu Tokyo)

Leiter: Prof. Dr. *Kawamura* und Prof. Dr. *Kutukake*)

(TAFELN XI-XII)

(Eigegangen am 4. December, 1943)

#### Einleitung

Das Krankheitsbild des Xanthom, welches im Jahre 1835 von *Rayer* erstmalig veröffentlicht wurde und über das danach *Addison* und *Gull* berichtet haben, hat nach und nach das Interesse der Forscher erregt. Mit der ausserordentlichen Entwicklung der Lipoidchemie sind seitdem viele Untersuchungsergebnisse erschienen, besonders Hand in Hand mit den tierexperimentellen Untersuchungen ist in bezug auf den Entstehungsmechanismus dieser Krankheit völlige Klarheit geschaffen worden. Im Gegensatz dazu gibt es über die pathohistologische Entstehung noch fragliche Punkte. Das liegt vielleicht daran, dass weil dieser Krankheit in ihrem sehr chronischen Verlauf die subjektiven Symptome fehlen, wir deswegen wenig Gelegenheit haben ihnen zu begegnen. Da ich unlängst zufällig das chirurgische Material dieser interessanten Geschwulst von 3 Fällen bekam, werde ich die Krankheitsgeschichten in der Folge beschreiben.

#### Eigene Fälle

**Fall 1.** 10 j. Knabe. Die Familienanamnese ergibt nichts Bemerkenswertes. Erkrankte im 6. Lj. an Meningismus, danach trat Heilung ein; doch stellte sich vom 5. Monat nach der Erkrankung Sehstörung ein, die sich nicht besserte, dazu kam unlängst, dass er hell und dunkel nicht mehr unterscheiden konnte. Der ophthalmologische Krankheitsname blieb unklar. In letzter Zeit entwickelte sich im mittleren Teil der Innenfläche des rechten Vorderarmes ein 1.8×2.0 cm grosser, beinahe rundlicher Tumor, doch fehlten die subjektiven Beschwerden.

**Status.** Patient in mittelmässiger Ernährung und Körperbau; geistige Entwicklung normal. Der Befund der beiden Augen ergibt alte Retinitis,

deren Natur aber unklar ist. Sonst bestehen keine subjektiven Beschwerden. Diabetes mellitus nicht feststellbar.

**Lokalbefund.** Im mittleren Teil der Innenfläche des rechten Vorderarms besteht ein etwas rundlicher Tumor von obenerwähnter Grösse, der, von etwas gelber Farbe und derber Konsistenz, mit der äusseren Haut und dem Boden nicht verwachsen ist. Kein Druckschmerz, keine Beziehung zum Knochen. Blut: Wa-R negativ. Der Tumor wurde operativ entfernt.

**Makroskopischer Befund der Tumormasse.** Sperlingseigrosser, oval-rundlicher Tumor von grauweisslicher Farbe und etwas gelblichem Ton. Seine Konsistenz ist derb, seine Oberfläche relativ glatt. In der Schnittfläche erscheint er gelbräunlich, etwas fibrös. Keine Nekrose, keine Blutungsherde.

**Fall 2.** 20j. Arbeiter. Familienanamnese ergibt nichts Bemerkenswertes. Patient kennt seit Geburt keine deutlichen Erkrankungen; nur in der Kindheit seien an der Körperfläche winzige Hautekzeme aufgetreten, die wegen Fehlen von subjektiven Beschwerden nicht behandelt wurden. In letzter Zeit bemerkte er an den beiderseitigen Kniegelenken gelbe, knötchenförmige Bildungen, die ihn veranlassten, ein Hospital aufzusuchen.

**Status.** Patient in starker Konstitution und guter Ernährung. Befallensein des Respirations-, Kreislauforgans und anderer Organe nicht feststellbar. Diabetes mellitus besteht nicht. Blut: WaR negativ.

**Lokalbefund.** Hautknötchen finden sich in verschiedenen Ausmassen an Halsteil (links, 12.0×7.0 cm; rechts, 7.5×9.0 cm); beiderseitigen Ellbogengelenken (8.0×9.0 cm), Kniegelenk (links, 6.5×5.5 cm; rechts, 4.0×5.0 cm), ausserdem zahlreiche kleine am Kniegelenk. In der Dammgegend sind zahlreiche Hautknötchen von Kleinfingerspitz- bis Handtellergrösse vorhanden. Diese Hautknötchen erheben sich auf der äusseren Haut zu einem, verschiedene Formen darstellenden, knötchenförmigen Tumor von etwas gelbbrauner Farbe und derber Konsistenz, der mit dem Boden nicht verwachsen ist. Druckschmerz und Juckgefühl fehlen. Der Tumor der Dammgegend wurde operativ entfernt.

**Makroskopischer Befund der Tumormasse.** Die etwas ovale, (2.0×3.5 cm) (ein Teil der Tumormasse) flache Tumormasse haftet in der Umgebung an den Gewebstücken des Bindegewebes. Ihre Farbe ist grauweisslich-gelb, ihre Konsistenz derb, ihre Schnittfläche dünn gelb-bräunlich, etwas fibrös. Keine Nekrose, keine Blutungsherde vorhanden.



Fall 3. 53 j. Hausfrau. Familienanamnese ergibt nichts Bemerkenswertes. Die Patientin hat bisher keine nennenswerten Krankheiten durchgemacht. Vor etwa 1 Jahr bemerkte sie in der rechten Wangengend eine Anschwellung, die sich allmählich vergrösserte. Deutliche subjektive Beschwerden fehlten.

Status. Patientin in mittelmässiger Konstitution und Ernährung. Objektive Befunde fehlen. Diabetes mellitus nicht feststellbar. Blut: WaR. negativ.

Lokalbefund. In der linken Highmorshöhle bestehen zwei sperlings-eigrosse, polypöse Tumoren; sie wurden operativ entfeant.

Makroskopischer Befund der Tumormasse. Die Tumormasse stellt zwei sperlingseigrosse, polypöse Tumoren dar mit unebener Oberfläche. Sie ist in einem Teil des geschwürig gewordenen Tumors im allgemeinen grauweisslich von etwas gelbem Ton. Die Konsistenz ist derb. Die grauweissliche Schnittfläche sieht parenchymatös aus. Deutliche Nekrose fehlt, doch sind leichtgradige Blutungsherde vorhanden.

### Histologische Befunde

Fall 1. ambulante Probe, Nr. 214/1940.

Die Epidermis ist ohne deutliche Veränderung. Das Tumorgewebe erstreckt sich von der Zona papillaris bis zur Muskelschicht. Die Tumorzellen stellen verschieden grosse rundliche, ovale oder polyedrische Formen dar, die im Protoplasma sehr hell oder dunkel erscheinen. In diesem Protoplasma ist deutlich der feinreticuläre Bau zu erkennen. Diese Zellen sind im allgemeinen durch Fortsätze miteinander verbunden, deren rundliche oder ovale Kerne chromatinarm sind. Nukleolen sind deutlich, doch fehlt die Karyomitose. Die im allgemeinen unregelmässig angeordneten Tumorzellen sind nach der Stelle auch syncytial angehäuft; mehrkernige Riesenzellen sind in geringer Zahl vorhanden. Das Stroma ist im allgemeinen fibrös, aber je nach der Stelle als Bindegewebszüge gewuchert. Die Tumorzellen stehen in sehr innigem Zusammenhang zum Stroma, besonders zu den Kapillaren. Im Stroma sind Rundzellen, d. h. Plasmazellen, Lymphozyten oder eosinophile Leukozyten verstreut vorhanden. Bei der Elastikafärbung tritt in dem der Cutis und Subkutis entsprechenden Teil deutlich die Zerreissung der elastischen Fasern zutage. Jadoch ist das Oedem in der Cutis nicht deutlich. Es fehlt im allgemeinen das Hämosiderinpigment. Nach der

neuen *Kawamuraschen* Fettfärbung enthalten die Tumorzellen reichliche Menge sudanophiler Substanz, die aus feinen bis mittelgrossen Granula besteht. Diese Substanz färbte sich mit Nilblausulfat meistens tiefblau, bisweilen waren in einem Teil violett-rötlich gefärbte Elemente untermengt, vorhanden. Bei ihrer Untersuchung mit dem Polarisationsmikroskop erwiesen sie sich als kreuzende, anisotrope Lipide. Mit der *Bilchowskischen* Färbung traten die Gitterfasern deutlich hervor, die in sehr innigem Zusammenhang zu den Tumorzellen und dem Stroma stehen.

**Fall 2, Nr. 127/1940.** Die Epidermis ist unverändert. In Cutis und Subcutis findet sich deutliches Oedem und sehr lockeres Bindegewebe in geringer Menge; Stauung oder Hyperämie fehlt, doch ist deutliche Wucherung der Endothelzellen oder Adventitiazellen (Perizyten) zu beobachten. Diese Zellen lassen, von dem Fehlen der Erythrozyten im Lumen und dem Gewebsbau der Umgebung beurteilt, Lymphokapillaren annehmen. Das gleiche Bild tritt ebenfalls in der Umgebung des Haarbalges oder der Knäueldrüsen sehr deutlich in den Vordergrund. Sonst besteht nur leichtgradige Infiltration von kleinen Lymphozyten.

An der dem subkutanen Gewebe entsprechenden Stelle besteht das Tumorgewebe aus rundlichen oder ovalen oder Polyedrischen, grossen Zellen. Die Tumorzellen sind protoplasmareich und sehen im allgemeinen hell aus, wobei im Protoplasma der reticuläre Bau deutlich hervortritt. Diese Zellen sind dicht und relativ regelmässig angeordnet, ihre rundlich ovalen, aber relativ kleinen Kerne sind relativ chromatinreich. Nukleolen sind undeutlich. Auch ist die Karyomitose nicht deutlich. Im Stroma beobachtet man mässige Wucherung des Bindegewebes, doch tritt die Wucherung der mit Lymphokapillarenendothelien anzunehmenden Zellen ins Gesicht mit leichtgradiger Infiltration von Kleinrundzellen. Hämosiderinpigment fehlt. Nach der neuen *Kawamuraschen* Fettfärbungsmethode wurden in diesen hellen, grossen Zellen aus feinen Granula bestehende sudanophile Substanzen in reichlicher Menge nachgewiesen. Diese Substanz färbte sich mit Nilblausulfat tiefblau und erwies sich polarisationsmikroskopisch als sehr zahlreiche, sich kreuzende, glänzende, anisotrope Substanz.

**Fall 3, Nr. 153/1940.** Das Tumorgewebe besteht aus in unregelmässiger Richtung angeordneten Gewebe, dass einen zellichten und einen myxomatös gewordenen Teil unterscheiden lässt. Die Tumorzellen sind im allgemeinen spindel-oval und plasmareich. In dem hellen Protoplasma ist der reticuläre

Bau deutlich zu erkennen. Diese Zellen sind zügenartig angeordnet, ihre rundlich ovalen oder polyedrischen Kerne sind chromatinarm. Nukleolen sind im allgemeinen hell. Mitosen- oder Amitosenfigur ist deutlich sichtbar. Das Stroma ist relativ arm an Blutkapillaren, wobei die Endothelien ausserordentlich ruhigen Zustand zeigen. Hyperämie tritt nicht intensiv hervor, doch ist die Wucherung der Reticulumzellen beträchtlich. Auch treten Fibroblasten und Histiozyten in den Vordergrund. In einem nahe der Oberfläche des Tumorgewebes geschwüurig gewordenen Teil ist die Umgebung nekrobiotisch geworden, wo man das deutliche Auftreten von gelapptkernigen Leukozyten, Lymphozyten und eosinophilen Leukozyten finden kann. Es war aber unmöglich, in diesem Teil mit der Gramfärbung den Nachweis von Bakterien zu erbringen.

Nach der neuen *Kawamuraschen* Fettfärbungsmethode enthalten die Tumorzellen eine anisotrope Lipoids substanz, die aus feinen Granula reichlicher Menge besteht. Nach der *Bilshwyskischen* Färbung formieren die Tumorzellen mit dem Stroma einen sehr innigen Bau.

### Zusammenfassung

Beim Fall 1 weisen die grossen hellen Tumorzellen, das heisst die unregelmässig angeordneten Xanthomzellen (Schaumzellen) einen strangartigen oder zügenartigen Bau auf, deren Kerne oval oder rundlich, chromatinarm sind. Dabei zeigt die Beziehung zu dem Stroma ein ganz inniges Verhältnis. Besonders in Hinblick auf die beträchtliche Wucherung der mit Lymphoendothelien oder Perizyten anzunehmenden Zellen könnte man die entwicklungsgeschichtliche Grundlage dieser Zellen in die des Endothelialsystems legen. Da diesfalls meistens die Tumorzellen anisotrope Lipoiden enthalten, sollen sie pathohistogenetisch in den Bereich des Xanthoendothelioms eingereiht werden.

Beim Fall 2 tritt die regelrechte Anordnung der Schaumzellen in den Vordergrund, ihre Kerne sind relativ klein und weisen relativ dichtes Chromatin auf. Im Gegensatz zum Fall 1 kommt hier die Vorstellung, dass die nicht deutliche Wucherung der Lymphokapillarenendothelien oder Perizyten mit den Schaumzellen in Zusammenhang steht, nicht in Betracht. Freilich lässt sich in Hinblick auf die Nichtdeutlichkeit der Atypie der Schaumzellen, die Nichteindeutigkeit der Karyomitose ein sehr gutartiges Tumorgewebe annehmen, das in Erwägung des klinischen Verlaufes, wenn

es sehr chronisch ist und sich ausgiebig am ganzen Körper ausbreitet, dem Xanthoma generalisatum zugehören soll.

Beim Fall 3 ist die Anordnung der Tumorzellen von der der beiden vorerwähnten Fälle verschieden. Indem man in Hinblick auf die unregelmässige Anordnung, den beträchtlichen Wucherungsprozess, ihre Beziehung zum Stroma ohne Zusammenhanglosigkeit zu dem Kapillarensystem, die deutliche Wucherung der Fibroblasten oder Reticulumzellen von einem Xanthofibrosarkom sprechen soll.

Bezüglich der histogenetischen Diskussion der Xanthomzellen liegen seit *Anitschkow* viele experimentelle Arbeiten vor. Aber in der neueren Zeit wird der Entstehungsmechanismus dieser Zellen primär mit Hypercholesterinämie im Blut, und als Folge der Cholesterinstoffwechselstörung sekundär vornehmlich als Resorptionsverfettung der Mesenchymzellen aufgefasst, zu denen alle zugehörigen histologischen Formen in den gleichen Mechanismus zu legen seien. Es gibt sogar Disputanten, die befürworten, den in der Geschwulstlehre nebeneinander geschriebenen Geschwulstnamen „Xanthom“ aus dem Lehrbuch zu streichen. *Harert* im *Kaufmann* 1913 pathologischen Institut veröffentlichte 4 Fälle von Riesenzellennanthosarkom, *Lobeck* fand unter dem Amputationsmaterial der Mamma von 117 Fällen bei 19 Fällen die Bildung der Xanthomzellen, deren Ursprungszellen Bindegewebs-, Adventitia-, Drüsenepithel- und Karzinomzellen darstellten. Er führte an, dass unter den 19 Fällen die Bindegewebs- und Adventitiazellen vorwiegend Fettsäure, die Drüsenepithel- und Karzinomzellen Lipoide oder Cholesterinfettsäureester enthielten. Und kam zu dem Schluss, dass die Verfettung der Bindegewebszellen auf die Hypercholesterinämie im Blut zurückzuführen sei; es handelt sich um eine interessante Arbeit.

Nach *Kawamura* und seinen Schülern wird das Cholesterin von verschiedenen Zellen aufgenommen, das aber im Blut und in der Körperflüssigkeit als Kolloidmoleküle oder tropfige Massen anzutreffen ist, indem der Farbstoff bei seiner Vitalfärbung, ausser im gleichen Sinne wie die Kolloidmoleküle von den Zellen aufgenommen wird, in manchen Fällen wird das Cholesterin durch die Einwirkung der Zellen gespalten und synthetisiert und schliesslich kann es auch in die Zellen eindringen. Im allgemeinen kann gesagt werden, dass ein Teil der spezifischen Affinität der Zellen zum Cholesterin sich hierauf begründet.

Wenn auch die Tatsache besteht, dass der genetische Mechanismus solcher Xanthomzellen oder Pseudoxanthomzellen (Xanthothelasma) die

kausalste Beziehung zur Hypercholestrinämie im Blut hat, so lässt sich doch damit nicht immer einwandfrei eine monostische unbedingte Entstehung vorstellen. Denn die für sie entstehendste Grundlage muss individual-genetisch in der Unbedingtheit der Affinitätsfähigkeit der Lipide für die Anlagezellen gesucht werden.

Der Umstand, dass bei meinen Fällen leider die Bestimmung des Cholesterin im Blut unvollkommen endigte, erlaubt es nicht, diesfalls die Beziehung zwischen der Xanthomzellenbildung und der Hypercholesterinämie zu erörtern, aber es dürfte kein Zweifel bestehen, dass ausser der Resorptionsverfettung die Infiltrationscholesterinverfettung möglich ist. Also ist es denkbar, dass mit der Hypercholestrinämie im Blut unabhängig die Möglichkeit zur Xanthomzellenbildung hinreichend gegeben ist. Aus alledem liegt daher keine Berechtigung vor die Geschwulstbezeichnung „Xanthom“ aus dem Lehrbuch zu streichen.

### Schluss

Es wird über das chirurgisch entfernte Xanthom von 3 Fällen berichtet. Als Ausgangspunkt der Krankheit wird histogenetisch beim Fall 1 und 2 gleicherweise das endotheliale System angesehen, jedoch gehörtes beim Fall 1 dem Xanthoendotheliom, beim Fall 2 dem Xanthoma generalisatum an. Beim Fall 3 wird von einem Xanthofibrosarkom gesprochen, das histogenetisch seinen Ausgang von dem Bindegewebssoden nahm und ein etwas malignes Bild zeigte.

### Literaturverzeichnis

- 1) *Arzt, L.*, Archiv. Dermat. u. Syph., Bd. 126, H. 3, S. 809, 1919.    2) *Aschoff, L.*, Beiträg. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 47, 1910.    3) *Biedermann u. Höfer.*, Archiv. exper. Zellforsch. Bd. 10, Hl. 1930.    4) *Brandt, M.*, Beiträg. z. pathol. Anatom. u. allg. Pathol. Bd. 78, 1927.    5) *Dietrich, A.*, Virchow. Archiv, Bd. 212, S. 119, 1913.    6) *Eugene, S.*, Sugg. Archiv. f. Dermat. u. Syph. Bd. 120, 1914.    7) *Schmidt, E.*, Dermat. Zeitschr. Bd. 21, 1914.    8) *Kirsch, E.*, Beiträg. z. pathol. Anatom. u. z. allg. Pathol. Bd. 70, 1922.    9) *Franz, G.*, Frankf. z. Pathol. Bd. 49, H. 4, 1936.    10) *Hartert, W.*, Beiträg. z. klin. Chir. Bd. 84, S. 546, 1913.    11) *Joseph, M.*, Lehrbuch der Hautkrankheiten. 1915.    12) *Kusnezowski.*, Zentralbl. f. allg. Pathol. upathol. Anat. Bd. 42, 1928.    13) *Landoir, F. u. Reid, Mont.*, Beiträg. z. klin. Chir. Bd. 95, H. 1, 1915.    14) *Lobeck, E.*, Archiv. klin. Chir. Bd. 141, 1926.    15) *Letterer, E.*, Verhandl. d. deut. path. Gesel. Bd. 31, 1939.    16) *Lubarsch, O.*, Deut. med. Wschr. Nr. 18, S. 484, 1918.    17) *Nöthen.*, Frankf. z. Path. Bd. 23, H. 3, S. 471, 1920.    18) *Anitschkow, N.*, Archiv. f. Dermat. u. Syph. Bd. 120, 1914.    19) *Plewes, L. W.*, Archiv of pathol. Bd. 17, 1934.    20) *Pinkus, F. u. Pick, L.*, Deut. med. Wschr. Nr. 23, 1908.    21) *Kawamura, R.*, Die Cho-

- lesterinesterverfettung (Cholesterinsteatose) Jena. 1911. 22) Kawamura, R., Virchows Archiv. Bd. 207, S. 452, 1912. 23) Chalataw, S. S., Virchows Archiv. Bd. 207, S. 452, 1912. 24) Touton, K., Viertel jahrsch. f. Dermat. u. Syph. 12 Jg, 1885. 25) Wendelin Spreger., Archiv klin. Chir. Bd. 169, S. 683, 1932. 26) Weil, S., Berl. klin. Wschr., Nr. 6, S. 129, 1915. 27) Zumbel, M., Deut. z. Chir. Bd. 247, 1936. 28) 石丸一, 皮膚科紀要, 第1卷, 第4號, (大. 12, 7). 29) 石丸一, 皮膚科紀要, 第1卷, 第3號, (大. 12, 5). 30) 石丸一, 皮膚科紀要, 第2卷, 第1號, (大. 12, 9). 31) 堀内純一, 耳鼻科咽喉科臨牀, 第30卷, (昭. 10~11). 32) 小島理一, 皮. 尿. 誌, 第45卷, 2號, (昭. 14, 2). 33) 大場英雄, 岡清巳, 皮. 尿. 誌, 第41卷, 第1號, (昭. 12). 34) 川村麟也, 日新醫學, 第7年, 第1號, (大. 6, 9). 35) 桂重次, 若生甚吉, 「クレンツゲビート」第5年下, (昭. 6, 下). 36) 梅原信正, 日新醫學, 第7年, 第4號, (大. 6, 12). 37) 角田隆, 梅原信正, 日本病理學會會誌, 第6回, (大. 5, 4). 38) 野村一, 遠山秀一, 皮. 尿. 誌, 第43卷, 第4號, (昭. 13, 4). 39) 天野重安, 臨牀日本醫學, 第3卷, 第4號. 40) 中院孝圓, 北越醫學會雜誌, 第31年, 第5號. (大. 5, 10). 41) 山川章太郎, 柏原正巳, 東北醫學雜誌, 第6卷, 第3冊, (大. 11, 10). 42) 小池藤太郎, 皮. 尿. 誌, 第45卷, 第3號, (昭. 14, 2). 43) 佐藤清, 日本病理學會會誌, 第6回, (大. 5, 4). 44) 溝口周策, 皮. 尿. 誌, 第45卷, 第13號; (昭. 14, 3).

### Erklärung der Abbildungen

- Abb. 1. Ein Teil des exzidierten Tumors bei jedem Fall. (Die Nummer stimmt mit jedem Fall überein).  
 Abb. 2. Fall 3. H.-E. Färbung. Schwache Vergrößerung.  
 Abb. 3. Starke Vergrößerung der Abb. 2. Unregelmässige Anordnung der Xanthomzellen.  
 Abb. 4. Neue Fettfärbung der Abb. 3. Die Xanthomzellen enthalten reichliche Menge Lipoid. Starke Vergrößerung.  
 Abb. 5. Nilblausulfatfärbung. Anisotrope Lipoidsubstanz. Starke Vergrößerung.  
 Abb. 6. Fall 3. H.-E. Färbung. Anordnung von kleinem Schaumzellen mit relativer Atypie. Im Protoplasma ist der reticuläre Bau deutlich.  
 Abb. 7. Neue Fettfärbung der Abb. 6. Mittlere Vergrößerung.  
 Abb. 8. Fall 3. H.-E. Färbung. Starke Vergrößerung. Ausserordentliche unregelmässige Anordnung und intensive Atypie der Xanthomzellen. Starke Vergrößerung.  
 Abb. 9. Bilchowskische Färbung. Deutliche Wucherung der Gitterfasern. Starke Vergrößerung.  
 Abb. 10. Nilblausulfatfärbung. Anisotrope Lipoidsubstanz. Starke Vergrößerung.



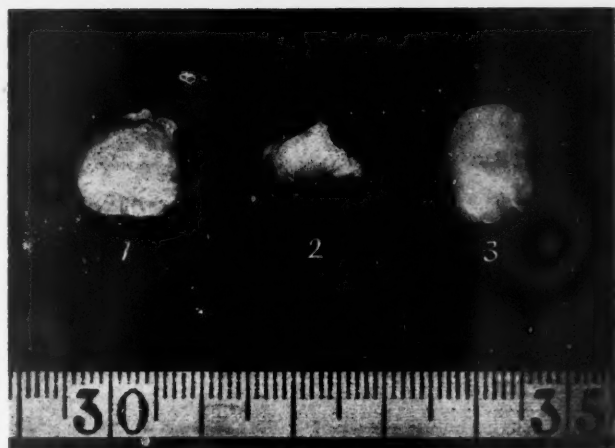


Abb. 1.

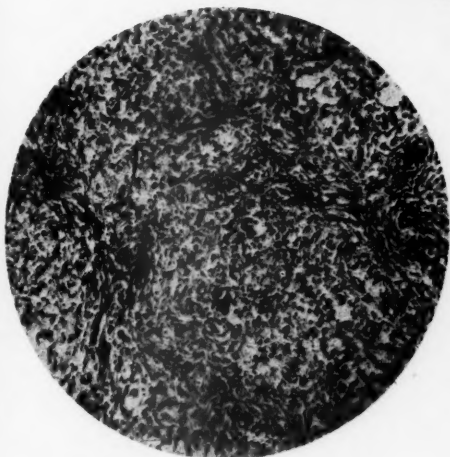


Abb. 2.

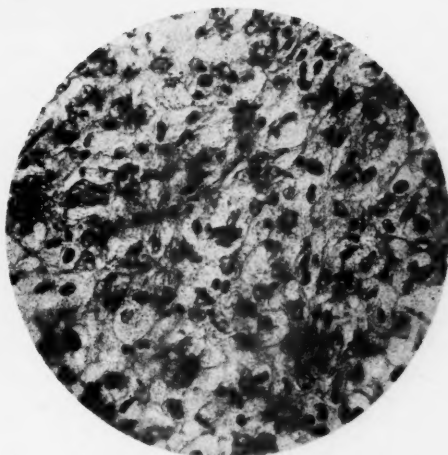


Abb. 3.

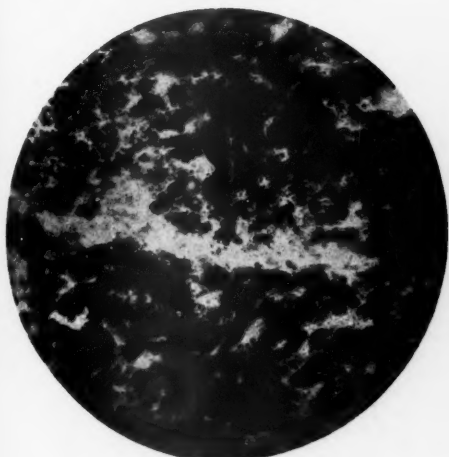


Abb. 4.

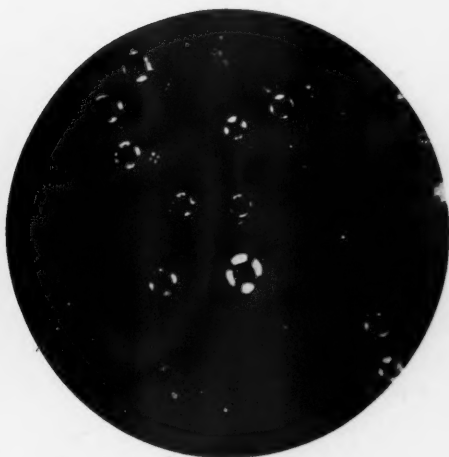


Abb. 5.

*Kenzo Kashikura: 3 Fälle von xanthomatöser Geschwulst.*



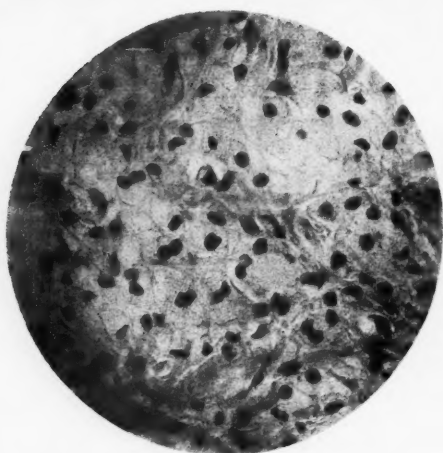


Abb. 6.



Abb. 7.

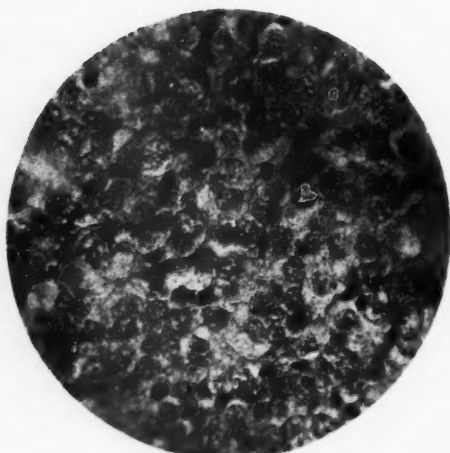


Abb. 8.

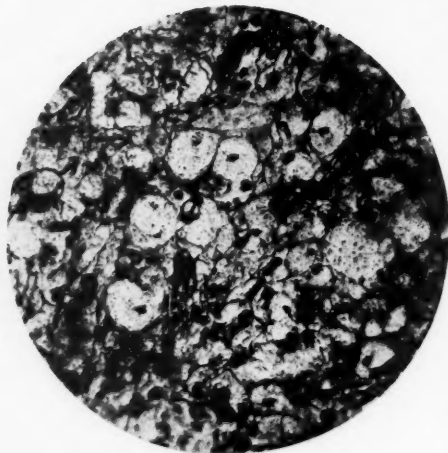


Abb. 9.



Abb. 10.

*Kenzo Kashikura: 3 Fälle von xanthomatöser Geschwulst.*

## 要 旨

## 黄色腫の三例

柏 倉 健 造

(慶應義塾大學醫學部病理學教室)

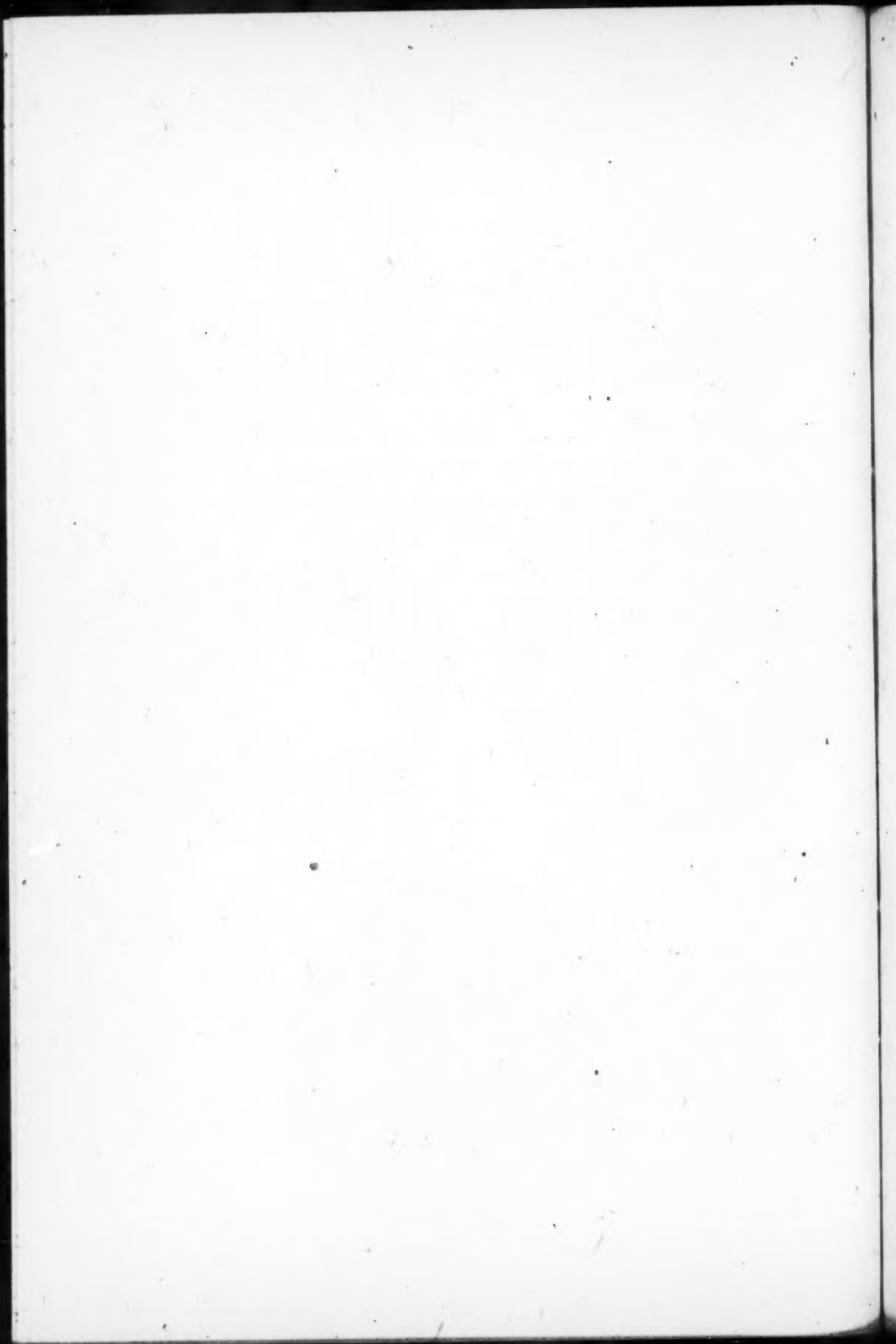
(圖版 XI-XII)

(昭和18年12月4日受付)

余は偶々最近に於て興味ある黄色腫の外科的剔出材料の3例を得たるを以つて茲にこれに就て報告する次第である。

第1例及第2例は共に組織發生的に endotheliales System より發生せるものゝ考ふものであるが第1例は Xauthoendotheliom, 第2例は Xauthoma generalisatum に屬すべきものである, 又第3例は結締組織基地より發生したる稍々惡性像を示せる Xauthofibrosarkom と言ふべきものゝ思考す。

編筆するにあたり御懇篤なる御指導と御校閲とを賜りたる 恩師川村教授並に沓掛教授に深謝す。(本要旨は昭和15年度秋期, 東京病理集談會にて發表せり。)



第2回癌研究會講演會記事

昭和18年12月4日

於財團法人癌研究會會議室

THE PROCEEDINGS OF THE SECOND SCIENTIFIC  
CONFERENCE OF THE JAPANESE FOUNDATION  
FOR CANCER RESEARCH

Held on December 4, 1943,  
at the Conference Room of the Foundation.

## 開 會 の 辭

財 團 法 人 鹽 田 廣 重  
綿 研 究 會 會 頭

## Opening Address

by Hiroshige Shiota, President, J. F. C. R.

鳥兎匆匆早くも第2回のこの紀念祝賀の講演會を催すことになりました。或は催させて戴くことになつたまいふべきであります。

と謂ふのは、只今我國では一億一心舉つて、戦力増強に邁進して居り、前線に於ては忠誠勇武なる將兵諸士が惡戦苦闘を續け、國內では産業戦士諸君が夫々工場或は鑛山に於て活躍して居られるのであります。かゝる時にあたつて、我々が病院又は研究所に於て、心を安んじて治療に、或は又研究に没頭することが出來ますのは、諸君と共に同慶の至であつて、この點前線の將兵、國內の増産戦士諸君に感謝致す次第であります。

一方から見ますと、戦場に血を流して戦つて居る方々、及び工場に汗を流して働いて居る方々に對し、我々がかゝる仕事に従事してゐるまいふ事は、いかにも閑日月を弄んでゐるやうにも見えるのであります。然し又他方から見ると、今日こそ國民一同が各々職域奉公の誠を致すべき秋でありますから、その意味に於て病院も研究所も十二分に職責を果して居られるわけであつて、誠に喜ばしいことであります。

扱て顧つてこの病院に於ける治療成績なり、研究所の研究の結果を顧みますに、先日の中原君の業績の如く米英を壓倒する事が出来るものがあり、従つて我々も亦國力増進に力を致して居ることになるのであります。

今日只今から始められる講演會に於きまして、この一年間の業績の發表が行はれますことは、眞に喜びに耐へぬ處であります。來賓の方々も同じ慶びを以て御傾聴下さることを思ひます。

## 1. 原發性卵管癌の1例

中田瑠璃子

Ein Fall von primärem Tubencerzinom

Von

Ruriko Nakata

最近経験した1例、即ち、47歳の未妊婦に発生した稀有なる原發性卵管癌(單純癌)の肉眼的、組織學的所見及び其の後の経過を述べ、文獻特に本邦文獻より其の15例を得、合計16例の本症に関する総合觀察を試み、本疾患は40歳乃至55歳の閉經期前後の婦人に好發し、初發徵候として水様又は淡血漿性帶下及び患側に偏する下腹部疼痛殊に牽引性疼痛が大多數に於てみられる事を明示し、診斷に當つての注意を喚起したいと思ふ。

## 2. 皮膚癌の放射線治療成績

山下久雄, 目下部明夫, 中村建史

Ergebnisse der Strahlentherapie des Hautkrebses

Von

Hisao Yamashita, Haruo Kusakabe und Takesi Nakamura

昭和9年5月より昭和17年10月31日までに來院せる原發性皮膚癌患者中放射線治療を行ひ、然かも経過の明かなるものは82例である。

第1表 發病原因と治療成績

誘 因	症 例 數	百 分 率	一次治癒(率)
疣及び母斑	14	17%	14:8(56%)
火 傷 痕	9	11%	9:4(45%)
レ線傷痕	9	11%	9:4(45%)
創 傷 痕	4	5%	4:3(75%)
結核病竈	2	2.5%	2:2(100%)
藥品塗布	3	3.5%	3:2(67%)
包 莖	9	11%	9:8(89%)
特別の原因なきもの	32	39%	32:24(75%)
計	82	100%	82:55(67%)

發生原因ミして認むべき誘因のあつたものが50例で、他の32例は特別の誘因なしに起つたものであつた(第1表参照)。發生部位別に見るミ第2表の如くであるが、症

第2表 發生部位と治療成績

部 位	症例數(頻度)	一次治癒(率)	3年治癒(率)
口 唇	10(12%)	10:9 (90%)	6:2 (33%)
顔 面	12(15%)	12:11 (92%)	5:3 (60%)
頭 部	12(15%)	12:6 (50%)	5:0 (0%)
四 肢	16(20%)	16:8 (50%)	8:6 (75%)
軀 幹	6 (7%)	6:2 (33%)	5:0 (0%)
肛 門	5 (6%)	5:2 (40%)	4:1 (25%)
陰 莖	15(18%)	15:13(87%)	10:10(100%)
陰囊,陰脣,其他	6 (7%)	6:3 (50%)	4:1 (25%)
計	82(100%)	82:55(67%)	47:23 (49%)

例數が少いので、部位による治療成績の優劣は明かでない。腫瘍が表在性であるか、深部に浸潤して居るかによつて2群に分けて見るミ明かに表在性のものが治癒率が高い(第3表参照)。

第3表 進行度と治療成績

進 行 度	一次治癒	3年治癒
表 在 性	19:19(100%)	12:12(100%)
浸 潤 性	63:36 (57%)	35:11 (32%)
計	82:55 (67%)	47:23 (49%)

組織學的所見は第4表の如く、大部分が扁平上皮癌で、基細胞癌が著しく少い。治療成績は基細胞癌が非常に良好で、扁平上皮癌は稍々劣る。全體の治療成績を他の文獻ミ比較して見るミ多少劣るけれども、之は成績良好の基細胞癌が本邦に少い爲であつて、各組織所見に就いての治療成績には優劣がない(第5表参照)。

第4表 組織像と治療成績

組 織 像	症 例 數	頻 度	一次治癒(率)	3年治癒(率)
基 細 胞 癌	4	5%	5:4 (80%)	3:2 (67%)
扁平上皮癌	69	84%	68:50(74%)	40:21(52%)
黒 色 癌	2	2.5%	2:0 (0%)	1:0 (0%)
腺癌及び其 他の癌	7	8.5%	7:1 (14%)	3:0 (0%)
計	82	100%	82:55(67%)	47:23(49%)



第5表 組織像と治療成績(一次治療)

著 者	基細胞癌	扁平上皮癌	黒色癌	腺癌その他	計
Zeisler (1933)	356:334 94%	102:72 71%	—	42:17 42%	500:424 85%
Miescher (1934)	471:395 84%	121:87 74%	—	—	592:482 82%
Schinz Zuppinger (1937)	13:13 100%	33:24 73%	18:7 39%	11:8 73%	75:52 69%
山 川 (1939)	1:1 100%	28:12 43%	1:0 0%	1:0 0%	31:13 42%
山下, 中村, 日 下 部 (1943)	5:4 80%	68:50 74%	2:0 0%	7:1 14%	82:55 67%
平 均	845:747 89%	352:245 70%	21:7 33%	62:26 42%	1280:1025 80.5%

### 3. 喉頭癌のラヂウム療法

塚本憲甫

#### Die Radiumbehandlung des Kehlkopfcarcinoms

Von

Kempo Tukamoto

昭和16年の夏以來、私が當院放射線科に於てラヂウム療法を行つた喉頭癌患者のうち、既に治療後半年以上を経過した者が50例に達したので、茲にその療法實式を、一次治療の状況を述べるに同時に、この治療経過中に時折見られる甲狀軟骨壊死の問題について考察を加へてみたいと思ふ。

喉頭癌の放射線療法は、レントゲンに關しては、Coutardの遷延分割照射法の考案によつて、著しくその成績が改善せられたのであるが、ラヂウムに於ても、Escat u. Laval等によつてSchilddrüsenschonungによる特殊の近接照射法が實施せられて以來、喉頭内癌(殊に聲帯癌)の治療成績は驚異的に良好なるに至つたのである。従つて、從來の外科的療法(喉頭摘出術)は、今日ではこのラヂウム療法によつて、漸次置き換へられつゝある趨勢にある。その理由として、このラヂウム療法に於ては、單に喉頭癌の根治が可能であるのみならず、その治療成績も、外科的療法に比して良好であり、而も、發聲機能が殆ど障碍せられないといふ、患者に於て極めて有利な諸點を指摘することが出来る。

次に私が當院に於て、喉頭内癌に行ひつゝあるラヂウム療法の實式について述べてみたいと思ふ。

先づ患者の前頸部正中線上に於て、甲狀軟骨の高さに、縦に3~4握の長さの皮膚切開行ひ、筋層を左右に分けて入り、患側の甲狀軟骨面を出来るだけ廣く筋内に剔離して出し、この軟骨面と筋層との間に、軟骨を傷つける事なく、直接ラヂウム針を數

本平面状に拉べて挿入し、皮膚縫合を行ふのである。この際挿入するラヂウム針には0.5或は1.0 毫のものを10乃至20本用ひ、外側には1.0 毫の厚さの鉛の濾過板を使用した。照射時間はラヂウムの量に應じて9~13日間とし、その間ラヂウムは組織内に止めて連続照射したのである。上記の方法によつて與へたラヂウムの量及照射時間は、腫瘍の大きさ及擴がりに應じて適當に選んだのであるが、大體に於て2000乃至3500 毫時間の間である。

私の行つた方法は、從來の Schildknorpelfensterung の實式と比較して、手術が極めて簡單であり、而も腫瘍の大きさ及擴がりに應じてラヂウムの量及位置を適當に調節し得るさういふ利點がある。

然しこの方法では患側の甲状軟骨の外面に直接ラヂウム針を並べるのであるから、軟骨は大量のラヂウム照射をうけるわけであつて、従つて Fensterung の方法よりも軟骨壊死を起す危険が多いやうに考へられるのであるが、これは單位時間内に同一面積に使用するラヂウムの量を加減することによつて、可成避け得るものである。

次にこの方法によつて治療した50例の患者の成績を表示するに第1表の如くである。私はこの50例を病勢の進行度に應じて、便宜上次の第1度から第IV度迄の4群に分けて觀察してみたのである。即第I度は極初期のものであつて、腫瘍の大きさは米

第1表 喉頭癌ラヂウム治療成績

	例 数	一 次 治 癒 (6ヶ月以上無症状)	甲状軟骨壊死	再 發	死 亡
第I度	8	7	2	1	1
第II度	12	12	3	0	0
第III度	19	17	11	2	1
第IV度	11	5	5	6	5
合 計	50	41(82%)	21(42%)	9	7

粒大乃至小豆大、聲帯の半分以下を占めるものである。第II度は聲帯の半分以上の大きさではあるが、聲帯の運動は未だ障碍せられないもの、第III度は腫瘍は更に増大し、その浸潤は屢々披裂に迄及び、聲帯の運動が既に障碍せられたもの。第IV度は腫瘍の浸潤廣範圍に互り、聲門狹隘となり、聲帯及披裂は全く固定し、呼吸困難強度のものである。即、第I度及第II度の進行度のものは、從來 Fensterung によるラヂウム療法に適したものさ考へられて居り、又これによつて相當の好成績を擧げてゐるものであるが、第III度或はIV度となるに、病勢の進行狀態よりして、既にこのラヂウム療法は不適當であるさ考へられ、従つて他の姑息的な放射線療法によつて、一時的の輕快が僅に期待し得る程度に、豫後不良のものさ一般に信ぜられたものである。然しながら私の方法によるに第I及第II度20例に於て95%、第III及第IV度30例に就てすら73%の一次治癒を得られたのである。唯茲に甚不快な事項にして第III及第IV度に於てはその半数以上に、又第I及第II度に於ても25%に甲状軟骨壊死を起した

いふ事實がある。今各々の場合に使用したラヂウムの照射量の平均値を示すに、第 I 度 2000 廻時間 (6000 r.)、第 II 度 2400 廻時間 (7200 r.)、第 III 度 3600 廻時間 (9580 r.)、第 IV 度 4000 廻時間 (10100 r.) となつてゐる。この括弧内の r. はラヂウムの平面の中心に於て、1.5 厘の距離に於ける r 線の強さを r. で表はした數値である。即、ラヂウムの量が大になる程、軟骨壞死の危險も増大するやうに考へられるのであるが、第 III 乃至第 IV 度のものに於ては思ひ切つて大量のラヂウムを使用した上に、既に腫瘍の浸潤の爲に甲狀軟骨が侵されてゐる事も少くなかつたのであつて、こゝういふ場合の軟骨壞死は必しもラヂウム照射のみの影響を見るわけにはいかない。軟骨壞死は又外傷或は細菌感染によつて誘發せれる事が多いのであるから、ラヂウム挿入手術は嚴重に無菌的に行ふ必要がある。又甲狀軟骨に窓を開けるやうな手術は軟骨の放射線に對する抵抗を著しく減弱する危險があるから、Fensterung の方法は必しも得策であるか否か、此後尙検討の餘地が充分にあると思ふ。私がこの治療を始めた初期の頃には 1 厘のラヂウム針を 10 乃至 20 本竝べて 8~10 日間使用したのであるから、1.5 厘×1.7 厘の面積に對して少くとも 10 厘のラヂウムを使用したのであるがこれは單位面積に對するラヂウムの量が稍々大過ぎた傾向がある。それ故に最近では 0.5 厘の針を 1 厘の針を照射野の前部に後部に各 6 本使用して 1.5 厘×2.0 厘の面積の前半分に 3 厘後半分に 6 厘合計 9 厘のラヂウムを用ひて照射時間を延長して 10~13 日間の照射を行ふ事にしてゐる。これにより初期の頃より軟骨壞死を減少させ、同一の治療効果を擧げ得るやうになつた。

以上に述べた喉頭癌のラヂウム療法は治療の施行以來日尚淺く、今日未だ永久治癒の問題を云々する時期には立至つて居らないのであるが、その一次治癒 (半年以上 2 年) の状態を見ても、聲帶竝にその附近に限局する癌腫に對しては極めて有效な療法であるを考へ、茲に報告する次第である。

#### 4. RaD 及び E による生物學的實驗

##### 第 1 報 擔腫瘍動物に就て

三輪光雄、森和雄、岸三二

#### Biologische Untersuchungen mittels RaD und E

##### 1. Mitteilung. Über die RaD, E-Aufspeicherung der Tumoren bei den mit RaD, E injizierten tumortragenden Tieren

Von

Mituo Miwa, Kazuo Mori und Sanji Kishi

RaD, E 鹽化物溶液を數種の擔腫瘍動物の皮下、腹腔内或は靜脈内に注射し、腫瘍及主要臓器の Autohistoradiogramm を作つて其の黒さを黒度の Skala に肉眼で比較

する方法により、放射性物質の蓄積分布状態を調べた結果、注射方法により蓄積分布に著しい差のあることを明にした。尙數例に對しては *Geiger-Müller* の計數管による放射性物質の定量をも併せ行ひ、兩方法による結果が略々一致することを示した。即ち *Autohistoradiogramm* は放射性物質分布の細部に互る點を明にし得るのみならず、簡易定量にも充分役立つことを知る。

RaD, E 共に皮下注射の場合には腎臓次いで肝臓に多く蓄積されるが、腫瘍にも肺臓、脾臓等と略々同程度に割合によく蓄積される。筋肉、腦特に後者には少い。尙 RaD (Pb の同位元素) と RaE (Bi の同位元素) とは其化學的性質が相違するにも拘らず、腫瘍及び臓器に於ける蓄積分布状態は兩者完全に並行する。即ち 1, 2 の報告に見られる RaE のみが特に腫瘍に多く蓄積されることを云ふ特異現象は此場合全然認められない。

RaD 及 E の蓄積分布状態は腹腔内注射の場合もこれと略々同様であるが、靜脈注射の場合は著しく趣を異にし、腎臓のみならず肝臓、肺臓續ては脾臓等にも大量に蓄積され、其割合に腫瘍には少い。かやうに注射方法の如何によつて放射性物質の蓄積分布に著差のある事實は、之を治療に利用せんとする場合充分考慮すべきであらう。

## 5. 異種移植腫瘍の化學的考察

岸三二

### Chemische Untersuchung des heteroplastisch transplantierten Tumors

Von

Sanji Kishi

前會頭長與先生の御業績の最後を飾るものは動物腫瘍の異種移植に關する仕事であつた。先生は瀧澤博士が當所に於てマウスの皮下に濃果糖溶液を反復注射して其部位に得た肉腫をラットへの移植に初めて成功されたのであつて、それに関する精細な組織學的並びに免疫學的な研究が夫である。此顯著なる異種移植の問題を演者は生物化學的に検討することを思ひたつた。傍々先生の御業績を偲ぶよすがともしたかつたのである。

材料として原腫瘍はマウスに於ける 59 世代以降のものを、異種移植腫瘍はラットに於ける 19 世代以降のものを選んだ。共に移植後 9~10 日を經過したもので移植部位に腫瘍の良く發育したものを採取した。定量を試みた物質は若干種であるが、個體數を可及的多くとり平均値に意味を持たせた。水分、灰分、總燐、磷脂質、總窒素、コレステリン(總及遊離)である(數値は原著に譲る)。原腫瘍も異種移植腫瘍も極はめて

近似な値を示し、誤差の範囲に於て一致したものがある。此點より見て生物化學的に兩者の差異は判別し得ないものである。

今試みにラツテの移植性腫瘍である藤繩系肉腫を全く平行して定量してみるに、灰分、總磷に差異を示し、磷脂質に於てかなりの顯著な差異を示した。

## 6. 胃癌患者に於ける全胃癌剔除後の血液像

丸谷政吉

### The haematologic studies following successful total gastrectomy for gastric cancer

By

Masakichi Marutani

胃癌の爲全胃剔除を受けた患者 13 例中手術的侵襲、輸血の影響、癌再發の顯著な者を除き 10 例に於て次の結果を得た。最長 1 年 3 ヶ月觀察)

#### (1) 赤血球

術前術後共に貧血なき者(淋巴肉腫) 1, 赤血球數稍々増加せる者 1, 一旦減少せるも再び稍々増加せる者 1, 減少せる者 1, 不變の者 6.

#### (2) 血色素

術前低血色素性のもの多く術後増加せる者 6, 不變の者 2, 減少せる者 2.

#### (3) 7 例が過血色素性貧血なり.

#### (4) 網狀赤血球血小板には影響なし. 正常を保つ.

#### (5) 白血球數は術前正常のもの多く術後 7 例の白血球減少症全例に比較的淋巴球增多症あり.

#### (6) 巨大赤血球同母細胞正常赤血球母細胞赤血球畸形症, 多染性赤血球は出現せず.

#### (7) 惡性貧血を思はせる舌症狀, ハンテル氏口内炎, 索狀脊髓炎を認めず.

## 7. 慢性骨髓性白血病のラヂウム遠距離大量照射療法

田崎勇三

### Telecurie-therapie bei einem Fall der chronischen myeloischen Leukämie

Von

Yuzo Tazaki

慢性骨髓性白血病は通常レントゲン深部照射によつて良好なる治療成績が得られるラヂウムを用ふることは稀であるが、之によつてもレントゲンに略々同様な成績を

期待することが出来る。照射方法は所謂表面照射で皮膚表面より1乃至3cmの近距離からラヂウム100乃至300mg, 1日数時間乃至10数時間を数日間連続照射し總量10000乃至15000mg時間位に達して治療を中止するものが多い。細目に關しては學者によつて千差萬別であり現在未だ一定の方法が確立されて居らぬ状態である。

然るに本症に對して所謂遠距離大量照射法を行つたものは歐米の文獻を涉獵しても極めて稀であるし、我國に於ては未だこの方法を試みたものが全くない。

余は最近全く未治療且つ發病以來約5ヶ月の新鮮なる49歳の男子に於ける慢性骨髓性白血病の1例を得たので、これに本療法を試みたが現在の處に於ては極めて良好なる成績を得て居る。且つレントゲンの場合の如き副作用が極めて少い。1例の経験であるが、こゝに報告する次第である。

脾臓照射の方法は次の如く行つた(第1表)。

第 1 表

Datum	Applikationsweise	Stelle	Feldgrösse	Distanz	Filter	mg. El. mc	Radium Radon	Dauer	Tagesdosis	Wochendosis
9.22	Telecurie	Milz- gegend	9πcm <sup>2</sup>	8cm	3mm Blei	2,200	Radium	1st.	2,200	2,200 mgst
9.27	"	"	"	"	"	"	"	1	2,200	6,600 mgst
9.29	"	"	"	"	"	"	"	1	2,200	
10.1	"	"	"	"	"	"	"	1	2,000	
10.4	"	"	"	"	"	"	"	2	4,400	
10.6	"	"	"	"	"	"	"	2	4,400	13,200 "
10.8	"	"	"	"	"	"	"	2	4,400	
10.11	"	"	"	"	"	"	"	2	4,400	
10.13	"	"	"	"	"	"	"	2	4,400	13,200 "
10.15	"	"	"	"	"	"	"	2	4,400	
10.18	"	"	"	"	"	"	"	2	4,400	
10.20	"	"	"	"	"	"	"	2	4,400	13,200 "
10.22	"	"	"	"	"	"	"	2	4,400	
10.25	"	"	"	"	"	"	"	2	4,400	
10.27	"	"	"	"	"	"	"	2	4,400	13,200 "
10.29	"	"	"	"	"	"	"	2	4,400	

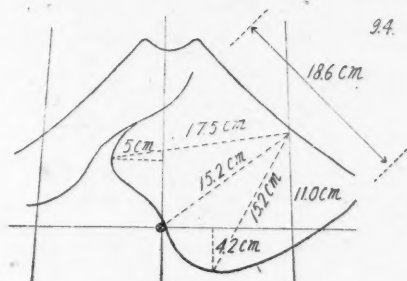
Gesamte Dosis 61,600 mgst

即ち9月22日より開始し、第1週は同日1回2.2g 1時間、2200mg時間照射し、第2週は9月27日、29日、10月1日の3回2.2g 1時間宛計6600mg時間照射を試

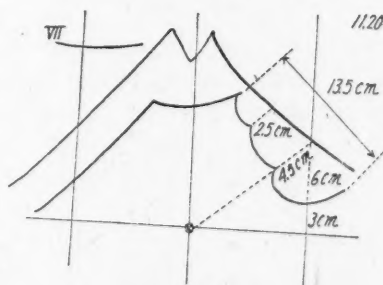


みたが脾臓の大きさ殆ど不變、且つ白血球数は全然減少を示さず、その百分率に於ては前骨髓細胞は却つて急激に増加を示したので(第2表)、第3週10月4日から、2.2g 2時間宛隔日に1週間3回計13,200mg時間の照射を試み、精密なる血液検査の監視のもとに深甚の注意を拂ひつゝ第4、5、6週10月29日迄に12回計16回總量實に61,600mg時間に及ぶ大量の照射を試みたのである。特筆すべき副作用は殆どなかつたといつていい。

この間脾臓の大きさは著しく縮小した(第1圖、第2圖)。照射前腹腔の大部分を占め、正中線より右へ約3横指(5cm)、臍高より下へ約3横指(4.2cm)であつたが、照射後は左肋弓より僅かに狭き部分は約2横指(2.5cm)廣き部分も約3横指半(6cm)位



第1圖 照射前



第2圖 照射後

さなり、長軸の長さは照射前の約18.6cmから約13.5cmになつた。肝臓は軽度に縮小を示したのみであつた。腹圍も著しく縮小して79cmより68cmになつた。

脾臓の著明なる縮小と大體並行して白血球数は高度の減少を來して遂に正常値となり、その百分率も殆ど正常に接近してきた(第2表)。

即ち白血球数は照射前26萬乃至32萬あつたが、照射後漸次減少して遂に7~8000臺となり、1時3900迄低下したこともある。その百分率によれば、照射前骨髓母細



第 2 表

Datum	9.22	9.28	10.5	10.9	10.14	10.19	10.28	11.13	11.20
Hb n. Sahli	45%	45%	45%	48%	43%	48%	46%	48%	47%
F. I.	1.13	0.94	0.68	1.09	0.90	0.86	0.96	0.83	0.59
Erythrocyten	$204 \times 10^4$	$244 \times 10^4$	$331 \times 10^4$	$223 \times 10^4$	$249 \times 10^4$	$283 \times 10^4$	$241 \times 10^4$	$299 \times 10^4$	$407 \times 10^4$
Substantia reticulofil.									
Blutplättchen	346,800	258,640	622,280		361,050	345,260		834,210	463,900
Leukozyten	$32 \times 10^4$	$31 \times 10^4$	$14 \times 10^4$	$15 \times 10^4$	$7 \times 10^4$	$7.5 \times 10^4$	9,400	8,300	8,700
Plasmaz.									
Lx. {gr. kl.	$0.5 > 1.5$ $1.0 > 1.5$	$1.0 > 1.5$ $0.5 > 1.5$			0.5	$1.5 > 2.0$ $0.5 > 2.0$	$6.0 > 7.0$ $1.0 > 7.0$	$8.5 > 10.0$ $1.5 > 10.0$	$5.0 > 8.5$ $3.5 > 8.5$
Monoz.		0.5		5.5	5.5	1.0	1.5	1.5	5.0
Baso.	6.5	2.0	4.5	3.5	9.0	3.0	8.5	8.5	7.0
Eosino.		0.5		1.5				1.5	1.5
Seg. St.	$14.0 > 49.5$ $35.5 > 49.5$	$19.0 > 28.0$ $28.0 > 47.0$	$15.0 > 51.5$ $36.5 > 51.5$	$21.5 > 64.5$ $43.0 > 64.5$	$13.5 > 66.5$ $53.0 > 66.5$	$48.5 > 90.0$ $41.5 > 90.0$	$52.0 > 76.5$ $24.5 > 76.5$	$64.0 > 73.5$ $9.5 > 73.5$	$55.0 > 71.0$ $16.0 > 71.0$
N. Metamyeloz.	12.0	1.5	3.5	2.0	2.0	0.5	2.0	2.5	1.5
Myeloz.	23.0	9.0	9.0	3.0	3.0		4.5	2.5	5.5
baso. Mylz.									
eosino. Mylz.	1.0	0.5	1.0	1.0	1.5	1.0			
Promyeloz.	5.5	35.0	28.0	14.0	10.5	2.5			
Myeloblast	1.0	2.5	2.5	5.0	1.5				

胞 1.0~4.5%, 前骨髓細胞 3.0~5.5%であつた。2.2g 1時間照射時には骨髓母細胞は 2.5~5.0%に止つたが前骨髓細胞は一時急激なる増加を示して 16.5~35.0%となつた。その後 2.2g 2時間照射を行ふに至つて漸次減少して 10月19日には 2.5%となり、既に骨髓母細胞を認めず、10月25日以後は骨髓母細胞並に前骨髓細胞は全くこれを認めぬやうになつたのである。例へば、最終照射第16回 10月29日以後 11月5日の血液像は、白血球数 7800 で、その百分率によれば骨髓細胞 1.5%を證明するに過ぎず他の細胞成分は殆ど全く正常と區別が出来ない所見であつた。

本例は所謂ラヂウム遠距離大量照射法によつて急激なる脾臓の縮小と共に血液像特に白血球像の著しき改善を來し、一般状態も極めて良好となり目下輕快期にある。而かもこの輕快期が何時迄繼續するか頗る興味ある問題であつて、現在尙外來に於て 1週 1回位の割合で血液像その他の觀察を行つてゐる次第である。

## 8. 胃癌淋巴腺轉移の研究

梶谷 鑠

### Untersuchungen über die Lymphdrüsenmetastase des Magenkarzinomes

Von

Tamaki Kajitani

我々は昭和 17 年 1 月以降胃癌手術に際し所領淋巴腺の徹底的廓清を企圖し、胃切除 133 症例中 131 例に於てその組織學的検査を施行したり。

131 例中淋巴腺轉移の證明されたるもの 120 例 (92%)。而も肉眼的に轉移の證明されたるは 95 例にして、手術時の肉眼的検査は甚だ不確實なることを示せり。131 例中幽門側胃癌 124 例、噴門側胃癌 7 例なり。以下幽門側胃癌に就きその淋巴腺轉移状況を詳述せん。

124 例中轉移あるもの 113 例にして部位別轉移頻度は第 1 表の如し。

淋巴腺轉移の問題に先だち、肝臓轉移、播種性腹膜轉移或は原發竈の周圍臓器への癒着のため既に根治の對象となり得ざりし 29 例あり。残る 95 例中尙脾臓上縁淋巴腺轉移殘置 18 例、幽門下部淋巴腺轉移殘置 1 例あり、根治手術は僅か 76 症例に施行せられたるに過ぎず。而して 76 症例中有轉移 65 例の部位別轉移頻度は第 2 表の如し。殊に腹腔動脈、左胃動脈幹或は肝動脈幹の如き廓清可成り困難なる部位の淋巴腺轉移 42 症例の存在は注目し値す。

尙比較的等閑に附せらるゝ肝動脈幹部の淋巴腺を見るに、我々は 33 の有轉移症例に遭遇す。而も 19 例に於ては組織學的検査の結果初めて轉移發見せられたり。本症例の他部位淋巴腺轉移状況は第 3 表の如し。本淋巴腺轉移は幽門下部又は腹腔動脈周

第1表 幽門側胃癌 124例  
の部位別轉移頻度

左胃動脈幹部 (腹腔動脈周囲を含む)	67例
小 彎 部 (噴門部を含む)	92,,
幽 門 上 部	23,,
肝動脈幹部	64,,
幽 門 下 部	101,,
大 彎 部	79,,
腸間膜根部	5,,
脾動脈部	1,,

第2表 根治手術施行 76  
例の部位別轉移頻度

左胃動脈幹部 (腹腔動脈周囲を含む)	30例
小 彎 部 (噴門部を含む)	47,,
幽 門 上 部	10,,
肝動脈幹部	33,,
幽 門 下 部	58,,
大 彎 部	38,,
腸間膜根部	2,,

第3表 肝動脈幹部轉移  
33 症例の他部位淋  
巴腺轉移状況

左胃動脈幹部小 彎部, 幽門下部	21例
小彎部, 幽門下部	6,,
小 彎 部	1,,
幽 門 下 部	5,,
無	0,,

國淋巴腺轉移に續發する場合多きが如きも、幽門部の淋巴は直接本淋巴腺に流入し得るものにして、幽門側胃癌に於ては直接原發竈に由來する肝動脈幹部淋巴腺轉移の存在も亦考慮せらる可きなり。

附議:

安藤畫一: 淋巴節轉移に對する手術方針に就きてお伺ひしますが、肉眼的に腫脹の有無に關せず、今述べられた範圍の淋巴節の總てを手術時に剔除する方針でありますか。

同答:

梶谷鑛: 肉眼的に淋巴腺轉移が證明されなくても原則として徹底的廓清に努力してゐます。然し徹底的廓清を伴ふ胃切除術は相當な侵襲でありますから、一般狀態により或程度の制肘を受けることは致し方ありません。

## 9. 所謂潰瘍性胃癌 (Ulcuscarcinom) に就て

伴俊男

Über das sog. Ulcuscarcinom

Von

Toshio Ban

從來所謂潰瘍性胃癌 (Ulcuscarcinom) を定義されて居るものは、Hauser 以來、慢性胃潰瘍に於て、其潰瘍邊緣部の粘膜上皮腺の再生の際に、潰瘍の存在に原因するを考へられる慢性炎症性刺激による異型増殖に繼發して、發生した胃癌、即ち慢性胃潰瘍の基地の上に生じた一特殊型の胃癌であるとして居る。而して此の場合癌發生以前に慢性潰瘍の存在を確認すべき組織學的證明の必要性を強調され來たものである。余は胃癌の前癌性變化の研究途上、此古るい命題を檢討する必要に迫られた。即ち附

屬康樂病院外科より送付された別出胃材料中胃癌 450 例 (♂ 300 例, ♀ 150 例), 慢性胃潰瘍 75 例 (♂ 50 例, ♀ 25 例) 合計 525 例に就き, 其病理解剖組織學的檢索を行った。胃癌例の檢索は先づ各例に於て, 大體癌潰瘍中心部にかけて, 幽門側から噴門側に, 胃の長軸にかけて大截断面を作り, 其全貌を檢鏡したのであるが, 此中から肉眼的に慢性潰瘍に特有な, 圓形又は卵圓形の所謂漏斗狀の定型的な潰瘍を有するものゝ他に, 組織學的にその大截断面に於て, 而して又必要あれば段階的に檢索して, 癌浸潤が潰瘍邊緣部にのみ見られ, 或は又その一部に局在するものは勿論, 一般に筋層の診斷が著明であり, *Hauser* が慢性潰瘍の特性として強調する, 筋層の所謂上向き彎曲 (*Aufwärtskrümmung*) 及び潰瘍底部に見られる結締織増殖に對する鋭利な境界の存在するもの, 更に又癌浸潤による結締織性間質反應の豫想を超えて, 強き瘢痕性膀胱の存在し, 一見潰瘍底部の存在を疑はしめるもの等, 苟も肉眼的竝に組織學的に慢性胃潰瘍殊に膀胱性穿通性胃潰瘍の存在を疑はしめる如きものは, 遺漏なく豫選して 38 例を得た。次に胃潰瘍並に胃癌の別個に共存するもの 7 例を選出した。更にかゝる胃癌例と同様に胃潰瘍例もその潰瘍の中心部にかけて, 大截断面をつくり, 各部の組織標本に於て, 殊に潰瘍緣邊部に於ける多少共異型増殖あるものは勿論, 潰瘍緣邊部以外の粘膜に於て異型増殖の傾向を有するものをも含めて 15 例を豫選した。而して此等を更に檢査する爲に, 既記の如き大截断面に平行して, 潰瘍の大きさに應じて更に 5~15 例に及び截断面を作り, 或は又放線狀に多數の截断面をつくり, 多くの段階切片 (*Stufenschnitte*) 及び必要あれば一部の連續切片を製作し, 潰瘍緣及び其基底各部分及び潰瘍近傍粘膜の組織像の全貌を, 出来る限り明らかにしやうと試みた。而して次の結果を得た。

(I) 確實に所謂潰瘍性胃癌と斷定し得るもの……9 例

- (1) 極く初期癌 3 例 (金子 62 j ♀, 深石 44 j ♀, 鈴木 69 j ♂)
- (2) 早期癌 3 例 (相馬 36 j ♂, 西村 65 j ♂, 齋藤 33 j ♂)
- (3) 相當進行せるもの 3 例 (稻田 39 j ♂, 種村 53 j ♀, 長坂 58 j ♀)

(II) 多分所謂潰瘍性胃癌であるが, 決定は保留す可きもの……4 例

- (武井 52 j ♂, 杉崎 52 j ♂, 長部 45 j ♂, 高橋 50 j ♂)

(III) 癌浸潤進行して崩壊著しく, 決定不可能なるも, 慢性潰瘍の既存せるを疑はしめるもの……13 例

- (植竹 29 j ♀, 小山 53 j ♂, 今泉 51 j ♀, 秋本 45 j ♀, 大澤 40 j ♂, 根岸 50 j ♂, 坂居 61 j ♂, 近藤 67 j ♂, 七戸 44 j ♂, 三浦 56 j ♂, 佐々木 44 ♀, 奥村 68 j ♀, 小林 46 j ♂)

(IV) 慢性膀胱性穿通性潰瘍と胃癌が別個に共存するもの……7 例

- (新澤 48 j ♂, 吉浦 38 j ♂, 小佐野 51 j ♀, 勝澤 65 j ♂, 仙波 55 j ♂, 渡邊 57 j ♂, 三橋 54 j ♂)

存在する胃癌が, 慢性潰瘍の基地の上にあるものなりや否や, 即ち確かに潰瘍邊緣の異型増殖に續發したものなりや, 潰瘍とは別個に存在し, 孤立發生した癌浸潤のために, 二次的に外側より侵されたものにてはなきか, 更に又存在する潰瘍が癌性變化を起しつゝありや否や等を決定するには, 組織學的にも甚だしい困難を伴ふ事であるのは當然である。一般に胃癌の二次性潰瘍性變化は其の初期癌, 早期癌に既に見られる所であり, 全胃癌例の 95% 以上に見られた。癌

性變化の進行は、又二次性潰瘍性變化の進行と共に、其癌發發時の變化を想定する事の多くの場合殆んど不可能であり、此の意味に於て所謂潰瘍性胃癌の選擇、確定は、其の初期癌又は早期癌の發見であり、臨牀的に胃癌の初期、早期發見の一般的困難さと共に、或は寧ろ多くの偶然性に左右されるものであらう。而して嚴格な組織學的檢索の結果は、恐らく、多くの數を逸し去るの危險が豫想される。この意味に於て、所謂潰瘍性胃癌の正確な統計的觀察を試みることは、不可能であり、況や次に説く如き所謂潰瘍性胃癌の概念の更新から、新たな構想の下に考慮する可きものであらう。

一般に、潰瘍邊邊に於ける粘膜の稜小窩及び腺(Leisten, Grübchen und Drüsen)の再生殊に其上皮の増殖性變化の方向は、邊縁部並に其周邊のみならず、それより例へば數厘遠隔した他の粘膜特に、一般に竇部(Antrum)粘膜に見られる變化の方向に略々平行するものであり、其際見られる種々の程度の異型増殖や、更に亢進して癌性化を來す如き變化は、潰瘍邊縁にのみ限局したり、或は此部にのみ特に顯著であるといふわけではない。潰瘍邊縁部又は其周邊近接部に浸出性慢性炎の變化が他の遠隔部に比して、稍々増強して見られる事は否定出來ぬが、其上皮腺細胞の異型増殖性の變化は、Konjetznyの所謂慢性萎縮性胃炎(chronische atrophische Gastritis)に見られる組織像に一致する處が多く、其の甚だしいものに於ては、所謂表在性粘膜癌性變化(flächenhaftes od. oberflächliches Schleimhautcarcinom)が認められる。而してかゝる異型増殖性に殊に所謂表在性粘膜癌性變化は潰瘍邊縁の一局所にのみ限局する事少く、多發性に竈狀に又は恐らく之が融合して環狀に潰瘍邊縁の半周乃至全周をも侵すものが多く、又此變化は當然潰瘍邊縁近接部に或は蛇行性に或は彌蔓性に擴大して居るのを見る事が出来る外、孤在性に竈狀に明らかに數厘を遠隔した部にも見られる場合が多い。而して表在性粘膜癌性が粘膜筋層を破つて深部増殖を初め、疑いなき癌化を示す部が潰瘍邊部の一局所に限る事なく、又其の遠隔部にも同時に平行して而も同程度にすら認められるのである。この意味に於て當然發癌の多中心性、多局性を確認しうるもてで、Borrmannが胃癌發生上“foetale Zellkomplex”の存在を固執し、所謂潰瘍性胃癌は潰瘍邊縁の一局所にのみ發癌するものであつて、邊縁部に環狀に癌浸潤を認めるもの、又は潰瘍基底部の諸所に癌浸潤あるものは二次性潰瘍であるとし、かゝる場合胃癌浸潤發生の多局性の可能性を否定したのは共に當らぬところと信ずる。而して、胃潰瘍邊縁部に認む可き程の異型増殖なきものに於ては、他の遠隔部にAntrum粘膜も亦平靜であり、不穩の形跡がない場合が多いが、慢性肝腫性潰瘍の邊縁部粘膜が甚だ平靜なるに拘らず却つて、之は別個に分離して、他の粘膜に異型増殖竈があり、終には一部では發癌して居るのを見た。又肝腫性穿通性潰瘍の邊縁の都で、筋層の離斷なき所謂階段狀(terrassenförmig)の部で完全に粘膜及び粘膜筋層が再生し、被覆して(überhäuten)居る部に於て、その被覆再生上皮が邊縁の他部及び近接粘膜の變化と共通のつよい異型増殖をなし所謂表在性粘膜癌性變化を示して居る例があり、又一方非穿通性肝腫性小潰瘍即ちl'ulcération plate (type Kanjetzny) (Moutier)が完全に粘膜によつて被覆されて居る場合、他部に於け

る粘膜と同様、この部にも亦甚だ平靜な略々正常に近い粘膜再生を認めたものがある。即ち潰瘍邊緣に當然起る可き粘膜の再生修復機轉が、前者の場合は他部の粘膜と同様に *anaplastisch* になつた上皮によつて異型増殖の形で再生されるといふ事も考へられる。Konjetzny (1938) の説く様に所謂慢性萎縮性胃炎が先行し、一方に潰瘍を起し、一方に胃癌發生に迄進展し、從つて胃炎、胃潰瘍、胃癌を一連の *Krankheitseinheit* とする考への可能性を一部肯定し得る如き例もあつた。而し乍ら大多數例の胃潰瘍に異型増殖も、所謂慢性萎縮性胃炎の變化をも認め得ぬ事實を想起する時、Konjetzny の所説を全的に肯定するには、命名の檢索に俟可きである。Hauser 以來の歴史には命題である所謂潰瘍性胃癌は、當然從來とは異つた内容を盛つた概念に於て存在するものであり、Konjetzny の説く様に、胃癌の特殊型として、特に強調すべき特定の位置を考へる必要はないものと考へ度い。

附議:

緒方知三郎: 只今 *Ulcus* *krebs* として確認せられた剖檢例に於て *gastrische Theorie* に一致する所見が得られたと云ふ御報告を大なる興味を以て拜聴いたしました。私の指導の下に日野君がやられました仕事を一寸御披露いたします。何れ「癌」に公にさしていただきたいと存じて居るものでありますが、それは浴風園と申しまして 60 歳以上の老人をいれてゐる養老院での解剖例でありまして、日野君は多數の例の中から 7 例程の高度の *hypertrophische Gastritis* を見出して居ります。それは今御話になつたと全く同一の變化が、しかも多中心性に發生して居つたのであります。これは無論 *Ulcus* *krebs* ではありませんが、御所見を意味づけられる場合に御参考になるかと存じまして、一寸追加していただきました。

## 10. 子宮癌治癒成績向上への對策

宮原通顯

### Eine Steigerungsmethode des Heilungsergebnisses für Uteruskrebs

Von

Michiaki Miyahara

子宮癌は他臓器癌に比しその第 1 次治癒は比較的容易なるも永久治癒は相當困難にして、各臨牀家は夫々獨自の見地より之が向上に絶えざる努力を拂ひつゝあるは年々の業績により明なる所なり。而して此の治癒率向上の爲め治療法改善等の他に尙種々の方策が考究施行せらる可きにて就中特に社會的治癒制度或は施設の確立もその根元重要一因子として數へらるゝも此の問題は他日の機會に譲り茲には日常患者診療中特に痛切に感ぜらるゝ事項即ち訪醫する患者の大多數が既に晩期癌に屬し初期癌の豫想外に稀少なる事實を最近當院を訪れたる患者に就き調査せる所を示し、以て早期確診、早期根本治療の重要とせらるゝ今日未だに此の方面の對策が看過せられ居るを指



摘し世俗の癌に対する認識を深める爲に見る面の指導宣傳の一日も緩かにす可からざるを強調せんす。

先づ早期臨診，早期治療の治癌上特に重要なるは多数諸家の既に立證せる處にて余の最近調査せる永久治癒成績(第1表)にても明瞭なり。

第1表 子宮頸癌5年以上生存例

進行度		9 年 度			10 年 度			11 年 度			12 年 度			合 計		
		A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
I	a	5	2	40	10	5	50	21	10	48	13	4	31	49	21	43
	b	„	„	„	„	„	„	19	10	53	11	4	35	45	21	47
II	a	8	1	13	18	8	44	12	5	42	19	8	42	57	22	39
	b	7	1	14	16	8	50	„	„	„	14	8	57	49	22	45
III	a	14	0	0	40	7	18	32	10	31	38	9	24	124	26	21
	b	13	0	0	35	7	20	27	10	37	34	9	26	109	26	24
IV	a	4	0	0	12	0	0	29	2	7	27	2	7	72	4	6
	b	3	0	0	10	0	0	25	2	8	23	2	9	61	4	7
合計	a	31	3	10	80	20	25	94	27	29	97	23	24	302	73	24
	b	28	3	11	71	20	28	83	27	33	82	23	28	264	73	28

A. 治療数, B. 治癒数, C. 治癒率(%)

a. 行方不明者を全部死亡と看做せる場合

b. 行方不明者を除外せる場合

次に最近3年間に當院を訪れた性器癌患者に就き以下諸項目に互り調査検討を加へん，元來當院を訪れた患者の大部分は自覺的或は他覺的に既に癌或はその疑を有せる者なるも實際の狀態は第2表に示す如く，その癌例非癌例の割合は略々相半し，各年度の癌患者をその發生部位別に分類せば第3表の如く，各年度共子宮頸癌が絶對多數を

第 2 表

病 名	年 度	1940	1941	1942
癌 例		439(47.15%)	425(43.28%)	488(51.59%)
非 癌 例		492(52.85%)	557(56.72%)	458(48.41%)
合 計		931	982	946

第 3 表

年 度	病 名	頸 癌	再 發 癌		體 部 癌	腔 癌	外 陰 癌	尿 道 癌	卵 巢 癌	斷 端 癌	合 計
			手術後	照射後							
1940		286	63	66	9	12	0	1	1	1	439
1941		321	64	19	1	16	3	0	1	0	425
1942		401	50	18	5	5	1	3	2	3	488



占め、尙再發癌もその大多數の原發部位は頸部なるを以て頸癌は女性性器癌の代表と看做すを得るが故に以下此の頸癌 1008 例を材料として觀察検討せむ。

頸癌はその進行狀態に依り之を 4 度に分類するは周知の事にて、余の調査材料に於ける分類は第 4 表の如く各年度共第 3 度が最多數を占め、全例の約半に近く、第 4

第 4 表

	1940		1941		1942	
I	50 (17.48%)	122 (42.66%)	72 (22.43%)	153 (47.66%)	83 (20.70%)	200 (49.88%)
II	72 (25.17%)	81 (25.23%)	117 (29.18%)	175 (43.64%)	201 (50.12%)	
III	129 (45.10%)	164 (57.34%)	147 (45.79%)	168 (52.34%)	26 (6.48%)	
IV	35 (12.24%)	21 (6.54%)				
計	286		321		401	

度の最僅少なるは理の當然なるも第 1 度の著しく寡少なるはその意義重大にして發病初期乃至は輕度の時期に訪醫する事の甚だ少數なるを示し、第 2 度第 3 度と病勢進行するに及び加速度的に訪醫者の數増加し第 4 度の癌末期に至りて初めて訪醫する者の尙相當數あるはその原因の如何を問はず頗る遺憾にして殊に此の事實は現代科學文化の輝しき發達に逆行し、人道上實に看過し得ざる所なり。尙之等を手術可能、不可能により大別して考察するに僅少乍ら年々手術可能率増加の傾向を示せるは喜ぶ可き現象なるも尙全數の半以下にして、既に手術不能の狀態となりて訪醫するもの多きは遺憾なり。

次にその主訴に就て考察するに第 5 表の如く、子宮癌にありては帶下、出血、疼痛

第 5 表

	I	II	III	IV
出 血	166(67.76%)	215(56.43%)	337(48.84%)	67(46.21%)
疼 痛	36(14.69%)	76(19.95%)	226(32.75%)	51(35.17%)
帶 下	43(17.55%)	90(23.62%)	127(18.41%)	27(18.62%)
合 計	245	381	690	145

がその 3 大主徴候にて、之等の内進行度如何に拘はらず出血を訴ふる者大多數を占め、疼痛を訴ふるは第 1 度に著しく僅少なるも病勢の進行に伴ひ漸次著明に増加し、帶下は各期を通じ大差なく、縦つてその病勢進行度に對する意義は左程重要ならざるものと如し。

尙之等の主徴候が各期に於て單獨的に或は複合的に現はるものなるかを觀察するに第 6 表の如く、第 1, 2 度に於ては出血を單獨に訴ふるもの大多數を占め、第 3, 4

第 6 表

	I	II	III	IV
B+S+L	5	17	52	11
B+L	23	45	44	7
B+S	28	46	143	32
S+L	3	7	19	2
B	106	107	100	14
S	3	4	9	0
L	16	20	12	0
計	184	246	379	66

(B. 出血, S. 疼痛, L. 帯下)

度に於ては(出血+疼痛)最多数を示し、尙(出血+疼痛+帯下)の3主訴全部を訴ふるもの前者に比し著しく多数なり。之れ即ち初期は出血がその主なる徴候なれど病勢進行するや疼痛を訴ふるもの増加し、疼痛の發生は糖の進行せるを物語るもの云ふを得可し。

次に之等徴候が發生してより訪醫迄の経過期間を観察せんに第7表に示す如く、出血にありては第4度を除き1ヶ月以内に訪醫せるもの最も多数を占め、第4度は6ヶ月

第 7 表

		2年	1.5年	1年	6月	5月	4月	3月	2月	1月
出 血	I	0	5	13	14	9	6	18	42	54
	II	1	7	22	21	6	10	38	38	64
	III	7	9	49	21	32	23	46	56	91
	IV	0	2	15	1	9	8	7	7	13
疼 痛	I	0	0	2	1	0	2	2	7	13
	II	0	0	3	4	1	5	4	8	25
	III	3	2	9	13	8	12	25	32	86
	IV	0	2	15	1	9	8	7	7	13
帯 下	I	0	1	9	4	3	4	1	7	10
	II	1	3	10	7	7	7	17	15	16
	III	3	6	19	20	9	11	7	16	18
	IV	0	3	4	3	2	1	2	0	3

月以後1年迄のもの最多数あり、疼痛に於ては各期共大多數が1月以内に訪醫せるを知る。之れ疼痛が如何に堪へ難く病感を起さしめるものなるかを想はしむ。帶下にありては各期共その訪醫時期に一定の傾向を見出し難く、之れ患者各自が帶下を重視せざるに基くものならんか。以上より症状輕度のものは不正出血乃至疼痛發現するや早期に訪醫せるものなるを看取し得。

次に之等患者の各期に於ける年齢の分布状態を觀察せば第8表の如く。第1、2度

第 8 表

年 齡	I	II	III	IV
21~30	8	6	3	0
31~40	55	43	57	7
41~50	71(34.98%)	83(31.42%)	133	27
51~60	50	80	162(38.57%)	29(38.16%)
61~70	18	45	59	12
71~80	1	5	6	1
計	203	261	420	76

は40年代第3、4度は50年代のもの最も多数なるも全體の分布状態を通覽し疾患の進行程度とは何等關係なく、遺傳と進行度との關係は第9表の如く、第1度に於て遺

第 9 表

		I	II	III	IV	計
遺 傳	無	164	221	382	70	837
	有	39(19.21%)	41(15.65%)	41(9.69%)	4(5.41%)	125(12.99%)

傳關係最も濃厚にして以下漸次減少せり。之れ血族關係者に罹癌患者ある際は一般的に癌に對する恐怖の結果輕微の異常發生にも比較的早期に訪醫するが爲めならん。

分娩との關係は第10表の如く。兩者間には關係なく、各期夫々の平均分娩回数に殆ど近似し、之等の全平均は4.84回となり普通本邦人平均3.9回に比し多く、未産

第 10 表

分娩回数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	平均回数
I	13	20	18	25	26	21	24	18	18	8	9	2	0	1	0	4.69
II	24	26	24	24	31	29	31	21	22	11	12	4	3	0	1	4.70
III	32	36	32	37	50	52	42	40	35	20	25	4	4	2	2	4.99
IV	5	5	6	10	9	7	9	6	8	4	2	1	2	0	0	4.99

婦は極く寡少にして全例の7.76%に過ぎず、斯く頸癌は經産婦殊に多産婦に好發するは既に屢々傳へられたる所なり。

職業との關係は第11表の如く、勤人が比較的早期に多數來院し他は商、無職、其他、職人、農の順を以て晚期來院者の率増加せり。

第 11 表

	I	II	III	IV
商 業	46	49	80	11
勤 人	31	29	38	7
農 業	27	34	76	12
職 人	18	24	42	11
な し	77	123	176	26
其 他	2	2	5	0

以上より一般社會各層に對し遺傳的關係の有無に關せず、輕產婦殊に多產婦の年齢40~50年代の者にて不正性器出血、疼痛、帶下等を認めたる際は直に訪醫して子宮癌の有無に就き確診を受く可く何等かの最も有效適切なる方法にて指導或は啓蒙する事に依り、上述の如く早期診斷及び早期治療を施行し得て成績は飛躍的に上昇するを確信す。

## 附議:

安藤畫一: 産婦人科に於て最重要視せられてなる子宮癌治療成績の向上對策に就きては私にも多少の意見があります。

子宮癌の根治療法たる手術及び放射線療法を兩者を改良することによつて、治療成績を今日以上に著しく向上せしむる方針には大なる期待はをけません。何故なれば根治に適切なる手術術式は既に完成の域に達してなり、より以上に著しく改良する餘地を認めないし、放射線治療にしろたとひ照射の理論と方法とが改變され、裝置の進歩によつて電壓と電量が如何に強化せられても、治療成績に著明な改善を來し得るものとは信じられぬからであります。

でありますから純醫學的方法以外の方法に向上對策を求めねばならぬ。其重點は只今宮原君の述べられた様に患者材料の改善、即ち疾患の早期に患者を捕捉して早期治療を施すことである。今日に於て子宮癌治療の實績が甚だ憂慮すべき不良状態にあるのは、純醫學的治療法に不備缺陷があると云ふことよりも寧ろ治療せらる患者の大多數が疾患の晩期に屬し病機が甚しく進行せる者であるためであります。従つて大多數の患者を早期に治療することが出来る様になるならば、治療成績は著しく向上することは疑ありません。要するに今後の對策は患者の早期捕捉、早期診療を目標とすべきであります。これが爲めには社會的方法を講ぜねばならぬ。

只今宮原君の申された様に素人啓蒙によりて子宮癌の初發微候に關する知識を素人に宣傳すると共に、早期治療をすれば必ず救助されることを教えて、「初發微候を自覺すれば直ちに醫師に求診せよ」とするもの、早期捕捉の一方法であります。此方法は既に舊式であつて微温的な不徹底な方法であります。若し子宮癌の初發微候が常に子宮癌の發生初期と一致するものと假定すれば此方法でも差支ないのでありますが、事實はこれと相違して、初發微候を自覺した時は既に癌は相當強く進行せる場合が少くないのであります。元來少くとも子宮癌では發生を開始してから初發微候(組織破壊による出血)を起すまでに、不定の間隔があります。即ち臨牀的潛伏期があります。従つてほんとに初期を治療するためには此臨牀的潛伏期の間に捕捉せねばならぬ。換言すれば尙ほ自覺微候を起さないで全く健康だと考へてなる患者を診察せねばならぬ。即ち周期的健康診斷又は周期檢診を敢行するのが最も理想的である。而して此徹底方法の實施には種々の問題が附滯しますが、適宜な方法によつて周期檢診の主旨を實現することが治

療成績向上対策の急務と云はねばならぬ。

尙ほ進んで私は治療の統制管理を強調したい。現在では治療は全く醫師の自由意志に一任されてゐる。子宮癌に對してもどんな手術を行はうが、どんな放射線治療を施さうが全く勝手である。従つて不適當なるか不十分又は誤つた手術や照射治療も行はれてゐるに相違ない。當然に助るべき患者を失くし、再發せずに済む患者に再發を起す者が少くないと考へられる。若しすべての患者に正しい手術と照射が行はるゝとしたならば子宮癌の治療成績は今日以上に著しく向上せられねばならぬ。従つて今後子宮癌の治療は一定の資格ある醫師一定の設備ある病院のみに許可する制度とすべきである。

要するに人口政策上にも重大なる關係を有する子宮癌の治療成績を今日以上に向上せしむるには政府、醫師會等による診療の統制管理を施行し全部の患者を早期に正しく治療せねばならぬ。

尙ほ向上対策として附言すべき事項が二つある。一つは子宮癌の全身治療である。今日までの治療は子宮癌を局所性疾患と見做し、局所の癌組織を完全に撲滅しきへすれば根治するものと信じたのである。然るに最近の研究で癌は全身疾患と見るべきであるとされて來た。癌の發生には全身的因子(癌素因)があつて、たとひ局所變化が消失しても全身的因子が存在する限り再發を免れぬと考へられてなり、これには多くの論據がある。併し今日尙ほ全身因子の本態は不明であり、従つて対策も解決されてはゐないが、癌治療上充分に考慮すべき事項で今後の研究に期待せねばならぬ。

今一つは、不正なる治癌劑治癌法の存在である。今日手術及び放射線治療以外に子宮癌を根治せしめ得る方法は絶対にありません。其他の所謂治癌劑や治癌はせいぜい對症的に多少の効果あるか又は全くインチキなものでありまして、此存在によつて患者及び醫師を惑はし正しき治療の時期を遅くするか否定する結果となつてなり、有效よりも寧ろ有害でありますから、よく發賣施行を禁止せしむべきものと考へます(完)。

## 閉 會 の 辭

財 團 法 人 鹽 田 廣 重  
癌 研 究 會 會 頭

## Closing Address

by Hiroshige Shiota, President, J. F. C. R.

只今まで色々諸君の御講演を承り有難う御座いました。

此所には大量のラヂウムがある爲にラヂウムを以てする治療及び實驗に關する御話が多くありました。治療方面ではラヂウムの使用法も既に明かなやうであるが、尙ほ色々研究改良の餘地があるを聴きましたが、その方面にも一層努力して戴きたいと思ひます。胃癌の手術に就ても同様であつて、梶谷君も努力されて居るゝ様に術式の改善に腐心して治療成績の向上に努める事が必要であります。

安藤君は子宮癌そのものに對する手術式が既に行き詰つてゐるを申しましたが、之でも尙一例一例頭を働かせてよい成績を得るやう努力して戴きたいと思ひます。

尙ほ2、30年來癌の早期発見の問題に就て色々考へられてゐるのでありますが、診療に來る癌患者の病勢の進み具合は20年前に今日迄變りがないのであります。それは一般世人の啓蒙が足りないことも一因でありませうが、癌に罹つてゐながら症状が現はれない事が非常に多いからであります。従つて病感がなくても誰でも定期的に検査を行ふ事が出来れば誠に結構であるが、安藤君が申さるゝ様に子宮癌を疑はせる様な症状の少しも現はれない總べての婦人の子宮を検査するを云ふ事は食料不足の際に充分な食物を與へて營養を佳良にしたいを云ふのと同様であつて同案を實行するに當つては種々なる困難もあるが、先づ第一に醫師、而も良い醫師を多く作る事が先決問題になります。従つて今日の如く醫師不足の現状に於てのみならず當分は實行不可能であります。その前に先づ戦争に勝つ事が目下の急務であります。米英を撃滅して人材、資材を共に確保する事が大變大切な事であります。この意味に於て、我々御互が今日、日本の國力増進の爲に一層の努力をする必要があると思ふのであります。これを以て今日の會を閉ぢる事に致します。



"Gann", The Japanese Journal of Cancer Research is the official organ of the Japanese Cancer Association. It is published bi-monthly, the six numbers appearing in February, April, June, August, October and December, forming one volume.

The subscription price is 5 yen per year, post free. Make check, etc., payable to The Japanese Cancer Association, 2 Chome, Nishi-Sugamo, Toshima-ku, Tokyo.

All communications, including manuscripts intended for publication in "Gann", should be addressed to the Editorial Office, The Japanese Cancer Association.

### 投稿規定

1. 寄稿者は日本癌學會會員に限ります。
  2. 原稿は腫瘍に関する原著又は豫報であつて、既に他の雜誌に掲載されたものでない事を要します。
  3. 原稿は成る可く欧文(英, 獨, 佛語)で書き, 邦文抄録を附して下さい。邦文の場合には必ず欧文抄録を附し, 圖版には欧文の説明を附して下さい。
  4. 原稿は簡潔を旨とし, 結論と直接關係なき論議, 文獻の引用等は避けて下さい。
  5. 原稿は本誌 20 頁以内を原則とし, 超過した場合には著者の了解の下に原稿の一部を短縮することがあります。本誌 10 頁を超へる症例報告は掲載致しません。
  6. 寫眞圖版は 2 頁まで無料, それ以上は實費著者負擔となります。色刷圖版は原則として全部著者負擔のこと。
  7. 別刷は 50 部まで無料で差上げます。夫れ以上は實費を申受けます。御入用部数を原稿の初頭に朱書して下さい。但し 150 部を限度とします。
  8. 校正は當方で致します。著者校正御希望の節はその旨原稿の初頭に朱書して下さい。組方の體裁は當方に御一任下さい。
  9. 原稿は東京市豊島區西巢鴨 2 丁目 2615 「日本癌學會編輯幹事」宛御送附下さい。
- 附記 日本癌學會に入會御希望の方は會費(年額金 5 圓)を添へ御申込み下さい。  
(振替 東京 174423 番)

昭和 19 年 4 月 25 日 印刷  
昭和 19 年 4 月 30 日 發行

癌 年 6 回 發行

東京都豊島區西巢鴨 2 丁目 2615 番地

編 輯 者	日本癌學會
發 行 者	財團法人癌研究會
印 刷 所	東京都本郷區駒込 1 丁目 172 番地 常 榮 山 則 常
印 刷 所	東京都本郷區駒込 1 丁目 172 番地 合 資 會 社 森 林 會 社
配 給 元	日本出版文化協會 登録 第 206024 号 日本出版配給株式會社
	東京都神田區洪路町 2 / 9



